


 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

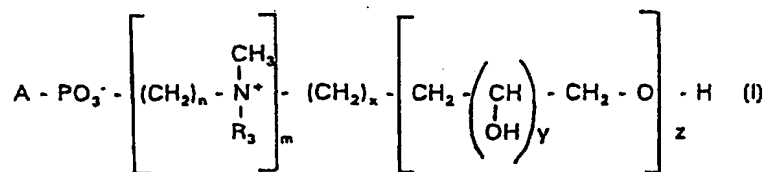
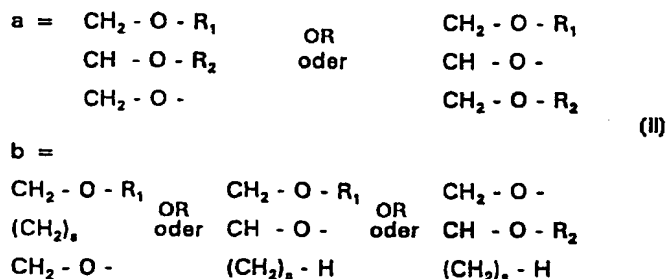
(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07F 9/10, 9/09, A61K 9/127, C12N 15/88		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 99/09037
			(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 25. Februar 1999 (25.02.99)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/05252		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1998 (18.08.98)			
(30) Prioritätsdaten: 197 35 776.8 18. August 1997 (18.08.97) DE			
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V. [DE/DE]; Hofgartenstrasse 2, D-80539 München (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): EIBL, Hans-Jörg [DE/DE]; Heinrich-Deppe-Ring 22, D-37120 Bovenden (DE).		Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.	
(74) Anwälte: WEICKMANN, H., usw.; Kopernikusstrasse 9, D-81679 München (DE).			

(54) Title: PHOSPHOLIPID ANALOGUE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: PHOSPHOLIPIDANALOGUE VERBINDUNGEN

(57) Abstract

The invention relates to novel phospholipid analogue compounds of general formula (I) wherein A represents (II), R₁ and R₂ being hydrogen, a saturated or an unsaturated acyl or alkyl radical independently of each other. Said radical can be optionally branched and/or substituted, the sum of the carbon atoms in acyl and alkyl being from 16 to 44 C-atoms. s represents a whole number from 0 to 8, c = and is a radical of a primary or secondary alcohol of formula RO-, R being a saturated or an unsaturated alkyl radical, mainly with a cis-double bond, of 12 to 30 carbon atoms, n represents a whole number from 2 to 8, and R₃ represents the following: - a = and can be 1,2-dihydroxypropyl, b = and can be an alkyl with 1 to 3 C-atoms when z > 0 or c = and can be an alkyl with 1 to 3 C-atoms when n ≠ 2 and z = 0, m = and is 1 or 2, x = and represents a whole number from 0 to 8, y = and is 1 for z = 1 to 5 or = and is 1 to 4 for z = 1, and z = and represents a whole number from 0 to 5. The novel compounds are suitable as liposome components, solutizers and medicaments.

REPRESENTS (II)
worin A

(57) Zusammenfassung

Phospholipidanaloge Verbindungen der allgemeinen Formel (I), worin A (II) ist, wobei R₁ und R₂ unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gesättigten oder ungesättigten Acyl- oder Alkylrest bedeuten, der gegebenenfalls verzweigt oder/und substituiert sein kann, wobei die Summe der Kohlenstoffatome in Acyl und Alkyl von 16 bis 44 C-Atomen liegt; s eine ganze Zahl von 0 bis 8 darstellt; c = ein Rest eines primären oder sekundären Alkohols der Formel RO- ist, wobei R einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest vorwiegend mit cis-Doppelbindung, von 12 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet; n eine ganze Zahl von 2 bis 8 darstellt; R₃, a = 1,2-Dihydroxypropyl sein kann oder b = Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen sein kann, wenn z > 0 ist oder c = Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen sein kann, wenn n ≠ 2 und z = 0 ist; m = 1 oder 2 ist; x = eine ganze Zahl von 0 bis 8 darstellt; y = 1 für z = 1 bis 5 ist oder = 1 bis 4 ist für z = 1; z = eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellt, sind neu und eignen sich als Liposomenbestandteile, Lösungsvermittler und Arzneimittel.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland		Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Phospholipidanaloge Verbindungen

Beschreibung

Die Erfindung betrifft neue phospholipidanaloge Verbindungen, die als
5 Liposomenbestandteile zum Transport von Arzneimitteln, als
Lösungsvermittler für in Wasser schlecht lösliche Arzneimittel und auch als
Wirkstoffe selbst gegen Erkrankungen wie Krebs und Leishmaniose
eingesetzt werden können, diese neuen Verbindungen enthaltende
Liposomen, Arzneimittelzusammensetzungen, welche diese Liposomen
10 enthalten, und Verfahren zur Herstellung von Arzneimitteln.

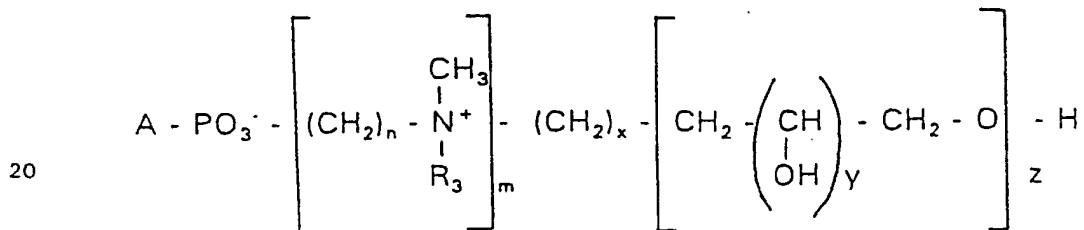
Insbesondere betrifft die Erfindung Phosphatidylverbindungen, die einen
definierten hydrophilen Rest enthalten, sowie Liposomen, die eine verkürzte
oder verlängerte Lebensdauer im Serum aufweisen und gezielt von
15 bestimmten Zellen, beispielsweise Tumorzellen, aufgenommen werden
können.

Herkömmliche Liposomen weisen im Serum eine Verweilzeit von bis zu 5
Stunden auf. Insbesondere bei der Verwendung von Liposomen als Träger
20 für pharmazeutische Wirkstoffe ist jedoch eine möglichst lange Verweilzeit
von Liposomen im Blutkreislauf wünschenswert, insbesondere aber in
Verbindung mit einer Aufnahme in ausgewählte Zielzellen.

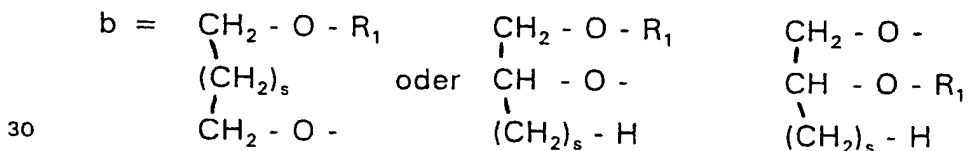
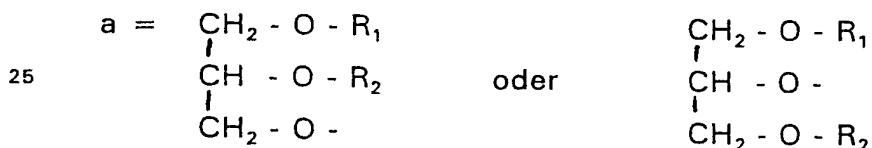
Es wurden daraufhin die sogenannten "Stealth-Liposomen" entwickelt, die
25 eine verlängerte Lebensdauer aufweisen. Diese "Stealth-Liposomen" sind
auf der Basis von Phosphatidylverbindungen aufgebaut, die einen
verlängerten Polyethylenglykolrest enthalten. Der Polyethylenglykolrest
erwies sich für die angestrebte verlängerte Lebensdauer am wirksamsten bei
Molekulargewichten zwischen 2000 und 3000. Ein wesentlicher Nachteil
30 dieser "Stealth-Liposomen" bzw. der Phosphatidylverbindungen mit
Polyethylenglykolrest liegt allerdings darin, dass es sich nicht um exakt
definierte Verbindungen handelt, da die Polyethylenglykolreste

unterschiedliche Kettenlängen aufweisen. Die sogenannten "Stealth-Liposomen" besitzen infolge des Phosphatrestes jedoch immer eine negative Oberflächenladung in der Liposomenmembran. Aufgabe der eigenen älteren Patentanmeldung 196 22 224.9 war deshalb die Bereitstellung von Verbindungen, die die Lebensdauer von Liposomen erhöhen und eine exakt angebbare Zusammensetzung aufweisen, wobei ebenfalls Phosphatester und damit negative Ladungen verwendet wurden.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es dagegen, Verbindungen bereitzustellen, welche diese negative Oberflächenladung vermeiden und die Oligoglycerin- oder Zuckerreste über ein Stickstoffatom in die Struktur einbinden. Durch die positive Ladung am Stickstoffrest wird die negative Ladung am Phosphat ausgeglichen oder sogar überkompensiert, wenn 2 Stickstoffatome im Molekül verwendet werden. Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst durch eine Verbindung einer allgemeinen Formel I



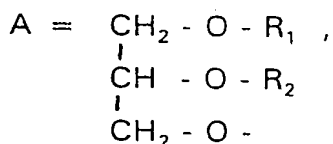
worin A



ist, wobei R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gesättigten oder ungesättigten Acyl- oder Alkylrest bedeuten, der gegebenenfalls verzweigt oder/und substituiert sein kann, wobei die Summe der Kohlenstoffatome in Acyl und Alkyl 16 bis 44 C-Atome beträgt,

- 5 s eine ganze Zahl von 0 bis 8 darstellt,
 c = ein Rest eines primären oder sekundären Alkohols der Formel RO- ist, wobei R einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest vorwiegend mit cis-Doppelbindung von 12 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet,
 n eine ganze Zahl von 2 bis 8 darstellt,
 10 R_3
 a = 1,2-Dihydroxypropyl sein kann oder
 b = Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen sein kann, wenn $z > 0$ ist oder
 c = Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen sein kann, wenn $n \neq 2$ und $z = 0$ ist,
 m = 1 oder 2 ist,
 15 x = eine ganze Zahl von 0 bis 8 darstellt,
 y = 1 für $z = 1$ bis 5 ist oder
 = 1 bis 4 ist für $z = 1$
 z = eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellt.

20 Es sind Verbindungen bevorzugt, bei denen nicht gleichzeitig



25 $m = 1$, $n = 2$, $x = 0$, $z \neq 0$ ist und R_3 einen Alkylrest darstellt.

Die in den hier beschriebenen Substanzen verwendeten Strukturelemente können beliebig variiert und maßgeschneidert der jeweiligen Verwendung angepasst werden.

30

Über den Strukturparameter A können vorwiegend die apolaren Anteile der Moleküle variiert werden, z.B. über die Kettenlänge der Fettsäuren und der

Alkylreste. Eine Modifikation der polaren Anteile ist über die Phosphatgruppe, das Stickstoffatom und die damit verknüpften Oligoglycerine möglich.

- 5 Die durch die allgemeine Formel I erfassten Verbindungen besitzen hervorragende biologische Eigenschaften und finden Verwendung als
- 1) Liposomenbestandteile zur gezielten Anreicherung von Wirkstoffen in Zielzellen,
 - 2) Lösungsvermittler für schwer intravenös applizierbare Substanzen,
 - 10 wie z.B. Taxol,
 - 3) Wirkstoffe gegen Krebs und Protozoenerkrankungen.

Die Verbindungen, die in den verschiedenen Anwendungsbereichen besondere Bedeutung besitzen, werden nun im Detail beschrieben. Dabei
15 gibt es Überschneidungen, da disubstituierte Glycerine mit dem Strukturmerkmal A sowohl membranstabilisierende Eigenschaften ($R_1 + R_2 > 20$ C-Atome) wie auch membrandestabilisierende Eigenschaften ($R_1 + R_2 < 20$ C-Atome) besitzen können. Insbesondere die Grenzbereiche zwischen Membran- und Mizellbildnern können hier von besonderem
20 Interesse sein.

Allen Strukturen gemeinsam ist die einfache Herstellung der neuartigen Moleküle, die durch Umsetzung von primären oder sekundären Aminen mit Epoxiden erfolgen kann. So entsteht aus 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-(N-methyl)-ethanolamin mit Benzylglycidol nach katalytischer
25 Debenzylierung und Methylierung am Stickstoff ein Phospholipid mit lecithinartiger Struktur, das als Liposomenbestandteil verwendet wird.

Verbindungen mit nur einer langen Alkyl- oder Acylkette besitzen andere
30 interessante Eigenschaften, wenn sie über primäre oder sekundäre Amine mit Epoxiden verknüpft werden, wie aus nachfolgender Beschreibung hervorgeht. Es sind ausgezeichnete Lösungsvermittler für schlecht

intravenös applizierbare Wirkstoffe und sogar direkte Wirkstoffe gegen Krebs und Leishmaniose.

Der dieser Erfindung zugrundeliegende schrittweise Aufbau der hydrophilen
5 Reste der Phosphatidylverbindungen der Formel I ermöglicht es, eine genau definierte Zusammensetzung der Verbindungen zu erhalten.

Es handelt sich also bei der erfindungsgemäßen Verbindung der Formel I nicht um ein Gemisch verschiedener Moleküle unbestimmter
10 Zusammensetzung und Kettenlänge, sondern es kann gezielt eine gewünschte Struktur erhalten werden. Dies bedeutet, falls das gewünschte Produkt ein N,N-Dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,O-dihydroxypropyl)-ammoniumderivat ist mit $y = 1$ und $z = 2$ in der Formel I, dass die Verbindung chemisch definiert ist und keine Anteile mit $y = 1$ und $z = 1$
15 oder $y = 1$ und $z = 3$ usw. enthält. Bevorzugt werden Hydroxypropylderivate einer ganz bestimmten Kettenlänge verwendet, die im wesentlichen frei von anderen Kettenlängen sind.

Erfindungsgemäß stellt die Verbindung der Formel I eine einheitliche
20 Verbindung definierter Struktur dar. Bevorzugt ist die Verbindung hinsichtlich des Wertes von z größer als 99 % einheitlich. Es ist jedoch auch möglich, die Verbindung mit einer Einheitlichkeit von mehr als 99,9 % hinsichtlich des Wertes von z bereitzustellen.

25 Bevorzugt handelt es sich bei der Verbindung um Hydroxypropylderivate am Stickstoff mit 1 bis 5 Hydroxypropyleinheiten, bevorzugt mit 1 bis 3 Hydroxypropyleinheiten. Es handelt sich dabei bevorzugt um 1,3-verknüpfte lineare Oligoglycerinreste, die über einen 2-Hydroxypropylrest mit dem Stickstoffatom verknüpft sind.

30

Der Rest für A = c mit der Formel RO- leitet sich von einem primären oder sekundären Alkohol ab. Wenn RO- von einem sekundären Alkohol stammt, sind solche Reste mit dem Sauerstoff am C₂-, C₃- oder C₄-Atom bevorzugt.

- 5 Die Reste R¹ und R² stellen erfindungsgemäß bevorzugt unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gesättigten oder ungesättigten Acyl- oder Alkylrest dar, der gegebenenfalls verzweigt oder/und substituiert sein kann, wobei die Summe der Kohlenstoffatome in Acyl und Alkyl zwischen 16 und 44 liegt.

10

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind Liposomen, die Phospholipide oder/und Alkylphospholipide, gegebenenfalls Cholesterin und 1 bis 50 Mol-% einer Verbindung der allgemeinen Formel I beinhalten.

- 15 Die Phospholipide oder/und Alkylphospholipide können beispielsweise Diacylglycerophosphoverbindungen definierter Struktur sein. Allgemein können diese Bestandteile der Lipide als Verbindungen definierter Struktur eingesetzt werden.

- 20 Im Falle $y > 1$ stammt der Rest $-\text{CH}_2(\text{CHOH})_y-\text{CH}_2-\text{OH}$ bevorzugt aus Zuckeralkoholen, die für $y = 2, 3$ Hydroxylgruppen, für $y = 3, 4$ Hydroxylgruppen und für $y = 4, 5$ Hydroxylgruppen aufweisen. Beispiele solcher Reste sind Mannitderivate für $y = 4$, Lyxitderivate für $y = 3$ und Threitolderivate für $y = 2$.

25

- Die erfindungsgemäßen Liposomen weisen eine deutlich veränderte Halbwertszeit in der Blutzirkulation auf. Die Liposomen mit $m = 1$ sind nach außen neutral und zeigen erhöhte Verweilzeiten im Blut, während die Liposomen mit $m = 2$ infolge der positiven Überschussladung in der
- 30 Membran nur ganz kurz zirkulieren.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung, die die oben beschriebenen Liposomen und in den Liposomen eingeschlossen einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe gegebenenfalls zusammen mit pharmazeutisch üblichen Verdünnungs-,
5 Hilfs-, Träger- und Füllstoffen enthält.

Als Wirkstoffe können in der Regel alle Wirkstoffe verwendet werden, die sich mittels Liposomen überhaupt ins Plasma einbringen lassen. Bevorzugte Wirkstoffgruppen sind einerseits Cytostatika, insbesondere Anthracyclin-
10 Antibiotika, wie etwa Doxorubicin, Epirubicin oder Daunomycin, wobei Doxorubicin besonders bevorzugt ist. Weitere bevorzugte Cytostatika sind Idarubicin, Hexadecylphosphocholin, 1-Octadecyl-2-methyl-rac-glycero-3-phosphocholin, 5-Fluoruracil, cis-Platinkomplexe wie Carboplatin und Novantron sowie Mitomycine.

15 Weitere bevorzugte Wirkstoffgruppen sind immunmodulierende Substanzen wie etwa Cytokine, wobei unter diesen wiederum die Interferone und insbesondere das α -Interferon besonders bevorzugt sind, antimykotisch wirksame Substanzen (z.B. Amphotericin B) und Wirkstoffe gegen
20 Protozoenerkrankungen (Malaria, Trypanosomen- und Leishmanien-Infektionen). Ebenfalls bevorzugt ist Taxol als Wirkstoff.

Eine weitere bevorzugte Wirkstoffgruppe sind lytische Wirkstoffe, wie sie in der DE 41 32 345 A1 beschrieben sind. Bevorzugt sind Miltefosin,
25 Edelfosin, Ilmofosin sowie SRI62-834. Insbesondere bevorzugt sind Alkylphosphocholine auch mit erweiterten Alkylketten, z.B. Erucylphosphocholin und Erucylphosphocholine mit erweitertem Phospho-Stickstoffabstand.

30 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von erfindungsgemäßen Liposomen zur Herstellung eines Antitumormittels, wobei der Wirkstoff besonders bevorzugt Doxorubicin ist.

Noch ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Liposomen zur Herstellung eines Mittels zur Beeinflussung der Zellproliferation, wobei der Wirkstoff ein Cytokin, besonders bevorzugt α -Interferon ist.

5

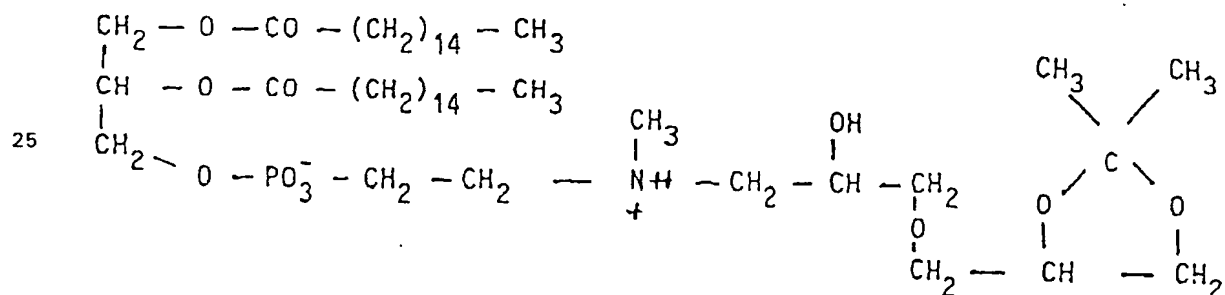
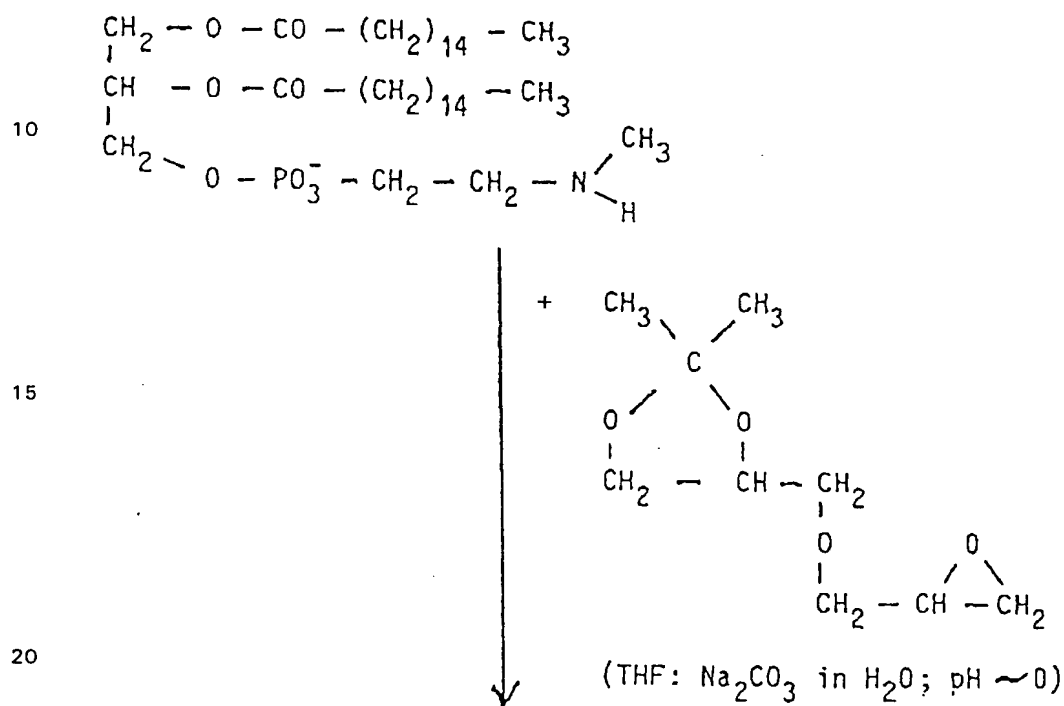
Die erfindungsgemäßen Liposomen werden nach an sich bekannten Methoden hergestellt mit hierfür gängigen Vorrichtungen. Typischerweise kann eine die verschiedenen Komponenten des Liposoms einschließlich 1 bis 50 Mol-% einer Verbindung der Formel I enthaltende Lösung in eine
10 Lipidsuspension überführt werden, die dann unter hohem Druck durch Düsen oder durch Lochscheiben gepresst wird, wobei durch die Größe der Öffnungen in der Lochscheibe die Größe der erhaltenen Liposomen geregelt werden kann. Geeignete Maßnahmen zur Überführung einer Lipidsuspension in Liposomen sind dem Fachmann bekannt. Bevorzugt werden 5 bis 55 Mol-
15 % einer Verbindung der allgemeinen Formel I mit 35 bis 60 Mol-% Cholesterin und 40 bis 60 Mol-% Phospholipiden oder/und Alkylphospholipiden in eine Lipidsuspension überführt, die dann durch geeignete Maßnahmen auf an sich bekannte Weise in Liposomen umgewandelt wird. Solch bekannte Verfahren können auch zur Herstellung
20 einer pharmazeutischen Zubereitung, die die erfindungsgemäßen Liposomen und einen oder mehrere pharmazeutische Wirkstoffe enthält, verwendet werden. Zum Einschluss wasserunlöslicher Wirkstoffe wird der Wirkstoff dabei zusammen mit den Lipidbestandteilen gelöst, während zum Einschluss wasserlöslicher Wirkstoffe der Lipidfilm mit einer wässrigen Lösung versetzt
25 wird, die den wasserlöslichen Wirkstoff enthält.

Die Ausgangsphospholipide werden nach in der Literatur beschriebenen Verfahren hergestellt (DE 31 30 867 A1; Eibl et al., Chem. Phys. Lipids 28 (1981), 1-5, 41 (1986), 53-63 und 47 (1988), 47-53. Insbesondere kann
30 hier auf Verfahren zurückgegriffen werden, die in der PCT/EP97/00749- Anmeldung vom 17.02.1997 beschrieben worden sind. So können die

erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I auf folgende Weise hergestellt werden:

Beispiel (A = a; n = 2; m = 1; y = 1; z = 2)

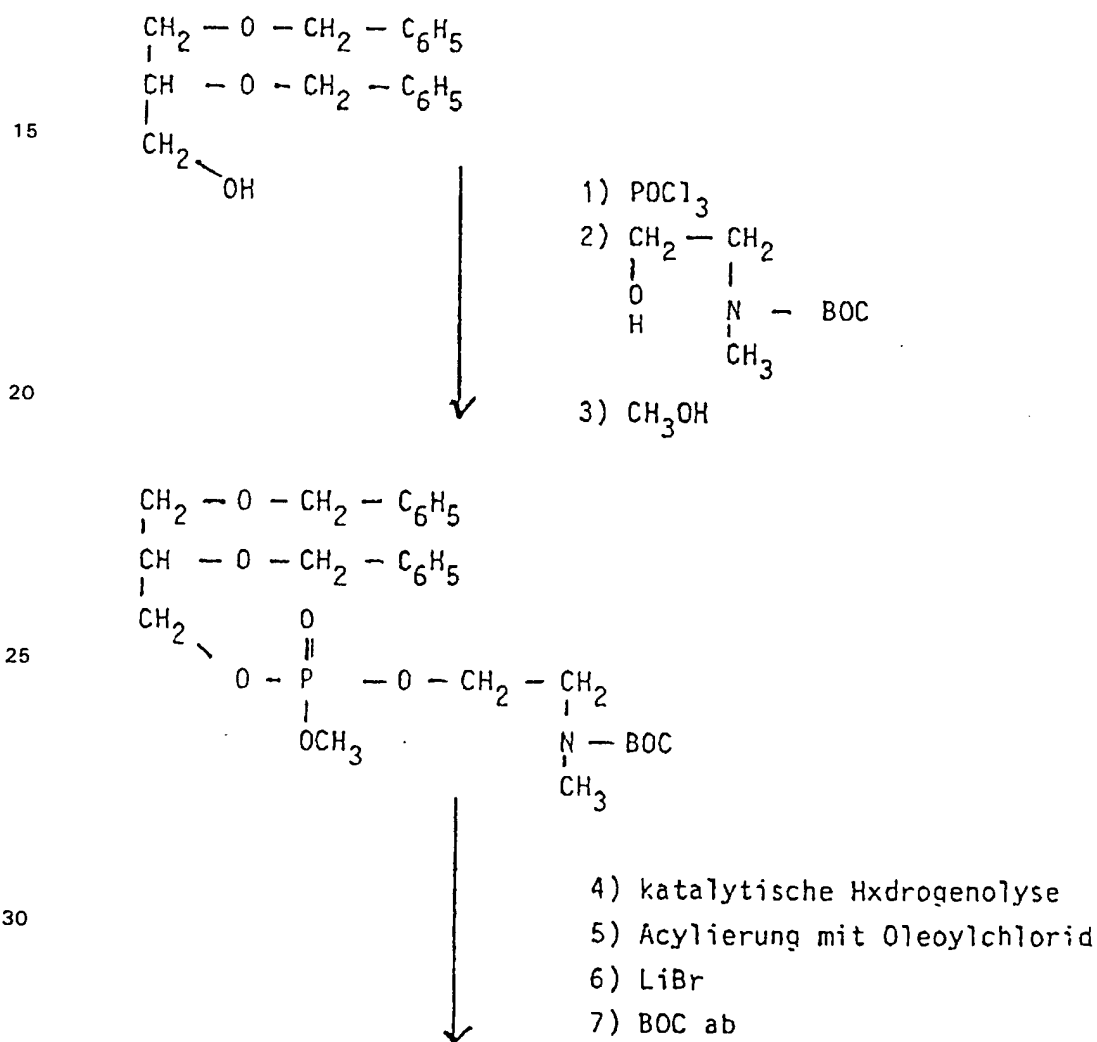
- 5 (Reaktion von 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-(N-methyl)-ethanolamin mit 1,2-Isopropyliden-glycero-glycidol)

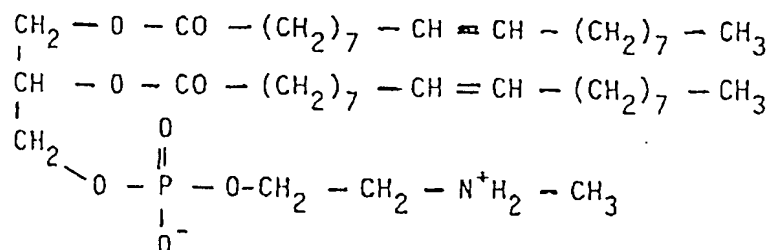


- 30 Entsprechende Umsetzungen können durchgeführt werden, die Verbindungen mit n = 3 - 10; m = 1; y = 1; z = 1 - 5. Ausgangsverbindungen für x = 2 und 3 sind Kephaline und N-

Methylkephaline, deren Darstellung ausführlich beschrieben wurde. Die Umsetzungen mit den entsprechenden Glycidolen, deren Herstellung in der deutschen Patentanmeldung "Phosphatidyloligoglycerine" 19622224 beschrieben ist, führt zu den gewünschten Produkten, wobei die Addition
 5 in einem 2-Phasensystem THF - $\text{Na}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ 1 : 1 (0,5 M in H_2O ; pH 9 - 10) durchgeführt wird. Bei diesen pH-Werten wird jedoch keine Hydrolyse der Fettsäureester beobachtet.

Zur Darstellung der Dioleoylverbindungen muss 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-(N-methyl)-ethanolamin hergestellt werden. Dies wird durch
 10 folgendes Reaktionsschema erreicht:





5

Analog werden allgemein ungesättigte Verbindungen hergestellt.

Entsprechend können Verbindungen mit $n = 4 - 8$ hergestellt werden, da die entsprechenden endständigen Alkanolamine käuflich erworben und in die

10

N-BOC geschützten Verbindungen umgewandelt werden können.

In der Folge werden Beispiele zur Synthese von Liposomenbestandteilen beschrieben, die die experimentelle Breite der vorliegenden Anmeldung belegen. Es können, wie aus den Beispielen hervorgeht, beliebige

15

Fettsäureester- und Alkyletherkombinationen hergestellt werden, die in Kettenlänge, Anzahl der cis-Doppelbindungen und Verzweigungsgrad variieren.

Die RF-Werte der Beispielsverbindungen 1 bis 279 wurden im System

20

RF	Verbindung Nr.:
0,10-0,15	129-135
0,15-0,20	117-128; 167,172;209-216
0,20-0,25	70-84; 98-116; 151-166; 197-208
0,25-0,30	45-69; 136-150; 183-196; 262-272
0,30-0,35	25-44; 173-182; 255-261; 273-279
0,35-0,40	1-24
0,40-0,45	85-97
0,30-0,40	217-240
0,20-0,30	241-254

30

BEISPIELE

- A) Herstellung von Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
5 (Beispiel 176)

Erucoyl-propandiol-(1,3)

- Propandiol-(1,3), 153 g (MG 76,1; 2 Mol) wird in 1 l THF gelöst, mit 60 g
10 Triethylamin (MG 101,2; 0,6 Mol) und 7,3 g 4-Dimethylaminopyridin (MG 122,2; 0,06 Mol) versetzt und in einem Wasserbad auf 20°C temperiert. Unter stetem Rühren werden 178 g Erucoylchlorid (MG 35,0; 0,5 Mol) in 500 ml THF langsam so zugetropft, daß die Temperatur 30°C im Reaktionsgemisch nicht übersteigt. Nach dem Eintropfen wird noch 30
15 Minuten auf 30°C erwärmt, mit 1,5 l Diisopropylether und 1,5 l 1N HCl versetzt. Nach gutem Schütteln und Phasenseparation wird die obere Etherphase nochmals mit 1 % NaCl-Lösung gewaschen und in Vakuum bei 45°C einrotiert. Der Rückstand wird in 2 l Hexan aufgenommen und auf -20°C gekühlt. Die weißen Kristalle werden abgesaugt und im Vakuum
20 getrocknet. Die Ausbeute an reinem Erucoyl-propandiol-(1,3) beträgt 123 g (MG 396,7; 62 %). Die Substanz ist dünnschichtchromatographisch rein (Rf-Wert 0,3 in Ether/Pentan/Essigsäure 200/200/2; Volumenanteile).

Mikroanalyse

- 25 $C_{25}H_{48}O_3$ - Ber.: C, 75,70; H, 12,20; O, 12,10
- Gef.: C, 75,81; H, 12,16; =, -

Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N-methyl-propylammonium

- 30 Phosphoroxchlorid, 24,2 g (MG 153,33; 0,16 Mol) in 15 ml THF wird in einem Eisbad auf 0°C gekühlt. Man versetzt tropfenweise unter Rühren mit einer Lösung von Erucoyl-propandiol-(1,3), 60 g (MG 396,7; 0,15 Mol) und

17,2 g Triethylamin (MG 101,19; 0,17 Mol) in 250 ml THF, so daß die Temperatur im Reaktionsgemisch 15°C nicht übersteigt. Nach dem Eintropfen der Lösung wird die Temperatur des Reaktionsgemisches auf 20°C gebracht und 30 Minuten weitergerührt.

5

Die Umwandlung des gebildeten Erucoyl-propandiol-(1,3)-phosphorsäuredichlorids in das Zielprodukt erfolgt durch Umsetzung mit N-Methylpropanolamin über einen intermediären Sechsring. Dazu wird das Reaktionsgemisch unter Rühren mit einer Lösung von 16 g N-Methylpropanolamin (MG 89,14; 0,18 Mol) und 35,4 g Triethylamin (MG 101,19; 0,35 Mol) in 250 ml THF tropfenweise so versetzt, daß die Temperatur 35°C nicht übersteigt. Nach dem Eintropfen wird das Reaktionsgemisch noch 30 Minuten bei 25°C gehalten. Das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid wird abfiltriert. Das Filtrat enthält das Zwischenprodukt (Rf 0,25 in CHCl₃/Essigester 1:1; Volumenanteile), das durch Zusatz von 60 ml 2 N HCl unter Ringöffnung in Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N-methyl-propylammonium (Rf 0,45 in CHCl₃/CH₃OH/Eisessig/H₂O 100/80/10/5, Volumenteile) umgewandelt wird. Die THF-Lösung des Produkts wird mit 200 ml 0,2 M Natriumphosphatlösung (pH ~ 8,0) versetzt und auf pH 6 - 7 gebracht. Man fällt das Produkt durch Zugabe von 1 l Aceton aus und isoliert die Kristalle durch Absaugen bei 4°C. Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N-methyl-propylammonium ist manchmal leicht verunreinigt. Zur Reinigung kann eine Chromatographie an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH/H₂O eingesetzt werden. Die Ausbeute an reinem Produkt - bezogen auf Erucoyl-propandiol-(1,3) - beträgt 65 g (MG 547,8; 79 %).

Mikroanalyse

C₂₉H₅₈NO₆P - Ber.: C, 63,59; H, 10,67; N, 2,56; O, 17,53; P, 5,66

30

- Gef.: C, 63,34; H, 10,49; N, 2,49; O, - ; P, 5,59

Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium

Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N-methyl-propylammonium, 54,8 g (MG 547,8; 0,1 Mol) werden mit 800 ml THF und 83 g K_2CO_3 (0,6 Mol) in 800 ml H_2O versetzt. Man erwärmt auf 50°C und erhält eine zweiphasige Lösung. Man tropft unter starkem Rühren 74,5 g Toluolsulfonsäuremethylester (MG 186,23; 0,4 Mol) in 200 ml THF ein und kocht unter Rückfluß. Die Reaktion ist nach 60 Minuten beendet. Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium als Produkt (Rf-Wert 0,1 in $CHCl_3/CH_3OH/Eisessig/H_2O$ 100/80/10/5, Volumenanteile) wird aus der THF-Phase mit 1,2 l Aceton ausgefällt, der Niederschlag in 300 ml $CHCl_3$ aufgenommen, filtriert und nochmals mit 1,2 l Aceton gefällt. Ist das Produkt nicht ganz rein, kann zur Aufreinigung eine Chromatographie an Kieselgel mit $CHCl_3/CH_3OH/H_2O$ eingesetzt werden. Die Ausbeute an reinem Produkt - bezogen auf die N-methyl-Verbindung - beträgt 49 g (MG 575,8M 85 %).

Mikroanalyse

$C_{31}H_{62}NO_6P$ - Ber.: C, 64,66; H, 10,85; N, 2,43; O, 16,67; P, 5,38
- Gef.: C, 64,38; H, 10,81; N, 2,39; O, -; P, 5,27

B) Herstellung von Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(hydroxypropyl-dihydroxypropyl)-propylammonium
(Beispiel 155)

25

Zur Herstellung dieser Verbindung kann das Zwischenprodukt Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N-methyl-propylammonium eingesetzt werden. Es wird in einer Reaktion zuerst mit einem Epoxyd umgesetzt und direkt weiter zum Endprodukt methyliert.

Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N-methyl-propylammonium, 54,8 g (MG 547,8; 0,1 Mol) werden mit 800 ml THF und 83 g K_2CO_3 (0,6 Mol) in 800 ml H_2O versetzt. man erwärmt auf 50°C und erhält eine zweiphasige

30

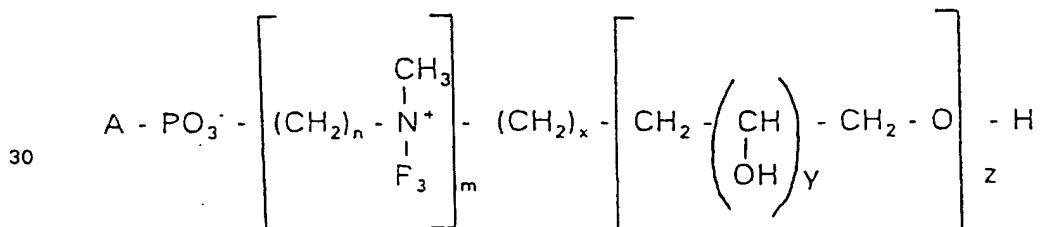
Lösung. Man tropft unter starkem Rühren eine Lösung aus 21 g 1,2-Isopropyliden-glycero-3,1-glycidol (MW 188,2; 0,11 Mol) in 200 ml THF ein und erhöht die Temperatur auf 60°C. Das Reaktionsgemisch wird 2 Stunden unter leichtem Rückfluß gekocht und mit 37 g
 5 Toluolsulfonsäuremethylester (MG 186,23; 0,2 Mol) in 100 ml THF versetzt. Nach 2 Stunden Kochen unter Rückfluß ist die Reaktion beendet. Die THF-Phase wird bei 45°C weitgehend einrotiert und der Rückstand zur Entfernung der Isopropylidenschutzgruppe mit 300 ml 70 % Essigsäure auf 60 - 65°C erhitzt. Man versetzt das Reaktionsgemisch mit einem Gemisch
 10 aus 1 l CHCl₃/1 l CH₃OH/1 l 1%ige NaCl-Lösung, schüttelt gut durch und entfernt das Lösungsmittel aus der unteren CHCl₃-Phase im Vakuum. Der Rückstand wird in 400 ml CHCl₃ aufgenommen und mit 1,6 l Aceton gefällt. Zur Reinigung kann eine Chromatographie an Kieselgel mit CHCl₃/CH₃OH/H₂O eingesetzt werden. Man erhält 46 g Erucoyl-propandiol-
 15 (1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(hydroxypropyl-3,1-dihydroxypropyl)-propylammonium (MG 709,94; 65 %).

Alle nachstehend aufgeführten Verbindungen können nach diesen allgemeinen Vorschriften zur Herstellung sowohl am Stickstoff
 20 hydroxylierter wie auch nicht hydroxylierter Verbindungen dargestellt werden.

Beispiele für zweikettige Glycero-phospho-N,N-dimethyl-N-
 25 dihydroxypropylalkylammonium-Verbindungen

(A = a; n = 2-6; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 1)

Formel I



- 1) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CH}_3)$
5 $\text{C}_{42}\text{H}_{84}\text{NO}_{10}\text{P}$ (794,10)
- 2) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3)$
10 $\text{C}_{46}\text{H}_{92}\text{NO}_{10}\text{P}$ (850,20)
- 3) 1,2-Dimyristoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CH}_3)$
15 $\text{C}_{38}\text{H}_{76}\text{NO}_{10}\text{P}$ (737,99)
- 4) 1,2-Dierucyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
20 $\text{C}_{54}\text{H}_{104}\text{NO}_{10}\text{P}$ (958,39)
- 5) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
25 $\text{C}_{46}\text{H}_{88}\text{NO}_{10}\text{P}$ (846,17)
- 6) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{17} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
30 $\text{C}_{46}\text{H}_{90}\text{NO}_{10}\text{P}$ (848,19)

- 7) 1-Stearoyl-2-myristoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{12} - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{42}\text{H}_{84}\text{NO}_{10}\text{P} \quad (794,10)$
- 5
- 8) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{40}\text{H}_{80}\text{NO}_{10}\text{P} \quad (766,04)$
- 10
- 9) 1-Lauroyl-2-stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{40}\text{H}_{80}\text{NO}_{10}\text{P} \quad (766,04)$
- 15
- 10) 1-Erucoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $(R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{50}\text{H}_{96}\text{NO}_{10}\text{P} \quad (902,28)$
- 20
- 11) 1-Oleoyl-2-erucyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $(R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{50}\text{H}_{96}\text{NO}_{10}\text{P} \quad (902,28)$
- 25
- 12) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 3$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{43}\text{H}_{86}\text{NO}_{10}\text{P} \quad (808,12)$
- 30

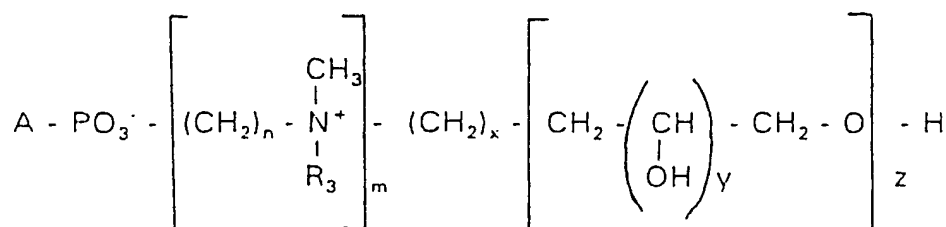
- 13) 1,2-Dierucyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 3$)
($R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$)
 $\text{C}_{55}\text{H}_{106}\text{NO}_{10}\text{P}$ (972,413)
- 5
- 14) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 3$)
($R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$)
 $\text{C}_{47}\text{H}_{90}\text{NO}_{10}\text{P}$ (860,20)
- 10
- 15) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 3$)
($R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$)
 $\text{C}_{47}\text{H}_{92}\text{NO}_{10}\text{P}$ (862,21)
- 15
- 16) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium ($n = 3$)
($R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_3$)
 $\text{C}_{41}\text{H}_{82}\text{NO}_{10}\text{P}$ (780,07)
- 20
- 17) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium ($n = 4$)
($R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CH}_3$)
 $\text{C}_{44}\text{H}_{88}\text{NO}_{10}\text{P}$ (822,15)
- 25
- 18) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium ($n = 4$)
($R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$)
 $\text{C}_{48}\text{H}_{92}\text{NO}_{10}\text{P}$ (874,23)
- 30

- 19) 1,2-Dierucyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium ($n = 4$)
($R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$)
 $\text{C}_{56}\text{H}_{108}\text{NO}_{10}\text{P}$ (986,44)
- 5
- 20) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium ($n = 4$)
($R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$)
10 $\text{C}_{48}\text{H}_{94}\text{NO}_{10}\text{P}$ (876,24)
- 21) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium ($n = 4$)
($R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3$; $R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_3$)
15 $\text{C}_{42}\text{H}_{84}\text{NO}_{10}\text{P}$ (794,10)
- 22) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-hexylammonium ($n = 6$)
($R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CH}_3$)
20 $\text{C}_{42}\text{H}_{84}\text{NO}_{10}\text{P}$ (794,10)
- 23) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-hexylammonium ($n = 6$)
($R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$)
25 $\text{C}_{50}\text{H}_{96}\text{NO}_{10}\text{P}$ (902,28)
- 24) 1,2-Dierucyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-hexylammonium ($n = 6$)
($R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3$)
30 $\text{C}_{58}\text{H}_{112}\text{NO}_{10}\text{P}$ (1014,49)

Beispiele für zweikettige Glycerophospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-alkylammonium-Verbindungen

(A = a; n = 2-6; R₃, O₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 2)

Formel I



- 25) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-ethylammonium (n = 2)

(R₁, R₂ = CO - (CH₂)₁₄ - CH₃)

C₄₅H₉₀NO₁₂P (868,18)

- 26) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)ethylammonium (n = 2)

(R₁, R₂ = CO - (CH₂)₁₆ - CH₃)

C₄₉H₉₈NO₁₂P (924,28)

- 27) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-ethylammonium (n = 2)

(R₁, R₂ = CO - (CH₂)₁₁ - CH = CH - (CH₂)₇ - CH₃)

C₅₇H₁₁₀NO₁₂P (1032,47)

- 28) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-ethylammonium (n = 2)

(R₁, R₂ = CO - (CH₂)₇ - CH = CH - (CH₂)₇ - CH₃)

C₄₉H₉₄NO₁₂P (920,25)

- 29) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 5 $\text{C}_{49}\text{H}_{96}\text{NO}_{12}\text{P}$ (922,27)
- 30) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-ethylammonium ($n = 2$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_3)$
 10 $\text{C}_{43}\text{H}_{86}\text{NO}_{12}\text{P}$ (840,12)
- 31) 1-Erucoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-ethylammonium
 $(n = 2)$
 15 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3;$
 $R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{53}\text{H}_{102}\text{NO}_{12}\text{P}$ (976,36)
- 32) 1-Oleoyl-2-erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-ethylammonium ($n = 2$)
 20 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3;$
 $R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{53}\text{H}_{102}\text{NO}_{12}\text{P}$ (976,36)
- 25 33) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium ($n = 3$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{14} - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{46}\text{H}_{92}\text{NO}_{12}\text{P}$ (882,20)

- 34) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium (n = 3)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{50}\text{H}_{100}\text{NO}_{12}\text{P}$ (938,31)
- 5
- 35) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium (n = 3)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{58}\text{H}_{112}\text{NO}_{12}\text{P}$ (1046,49)
- 10
- 36) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium (n = 3)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{50}\text{H}_{96}\text{NO}_{12}\text{P}$ (934,28)
- 15
- 37) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)propylammonium(n = 3)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{50}\text{H}_{98}\text{NO}_{12}\text{P}$ (936,29)
- 20
- 38) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium (n = 3)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{44}\text{H}_{88}\text{NO}_{12}\text{P}$ (854,15)
- 25
- 39) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-butylammonium (n = 4)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{51}\text{H}_{98}\text{NO}_{12}\text{P}$ (948,30)
- 30

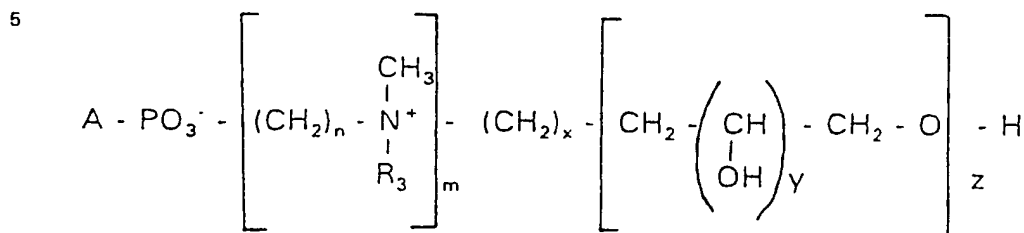
- 40) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-butylammonium ($n = 4$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{59}\text{H}_{114}\text{NO}_{12}\text{P}$ (1060,52)
- 5
- 41) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-butylammonium ($n = 4$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{51}\text{H}_{100}\text{NO}_{12}\text{P}$ (950,32)
- 10
- 42) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-butylammonium ($n = 4$)
 $(R_1 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{16} - \text{CH}_3; R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{10} - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{45}\text{H}_{90}\text{NO}_{12}\text{P}$ (868,175)
- 15
- 43) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-1,3-O,0-dihydroxypropyl)-hexylammonium ($n = 6$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{53}\text{H}_{102}\text{NO}_{12}\text{P}$ (976,358)
- 20
- 44) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-hexylammonium ($n = 6$)
 $(R_1, R_2 = \text{CO} - (\text{CH}_2)_{11} - \text{CH} = \text{CH} - (\text{CH}_2)_7 - \text{CH}_3)$
 $\text{C}_{61}\text{H}_{118}\text{NO}_{12}\text{P}$ (1088,57)
- 25

Beispiele für zweikettige Glycero-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-alkylammonium-

Verbindungen

(A = a; n = 2-8; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 3)

Formel I



- 45) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-0,0-2-hydroxypropyl-3,1-dihydroxypropyl)-ethylammonium (n = 2)

(im weiteren Text wird N-(2-hydroxypropyl-3,1-0,0-2-hydroxypropyl-3,1-dihydroxypropyl) abgekürzt als N-(HP₁-HP₂-diHP₃)

C₄₈H₉₆NO₁₄P (942,25)

- 46) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁HP₂-diHP₃)-ethylammonium (n = 2)

C₅₂H₁₀₄NO₁₄P (998,36)

- 47) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium (n = 2)

C₆₀H₁₁₆NO₁₄P (1106,54)

- 48) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium (n = 2)

C₅₂H₁₀₀NO₁₄P (994,33)

- 49) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium (n = 2)
C₅₂H₁₀₂NO₁₄P (996,35)
- 5 50) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium (n = 2)
C₄₆H₉₂NO₁₄P (914,20)
- 10 51) 1-Palmitoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium (n = 2)
C₄₄H₈₈NO₁₄P (886,15)
- 15 52) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium (n = 3)
C₄₉H₉₈NO₁₄P (956,28)
- 20 53) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium (n = 3)
C₅₃H₁₀₆NO₁₄P (1012,39)
- 25 54) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium (n = 3)
C₆₁H₁₁₈NO₁₄P (1120,57)
- 30 55) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium (n = 3)
C₅₃H₁₀₂NO₁₄P (1008,36)
- 56) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium (n = 3)
C₅₃H₁₀₄NO₁₄P (1010,37)

- 57) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium (n = 3)
C₄₇H₉₄NO₁₄P (928,23)
- 5 58) 1-Palmitoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium (n = 3)
C₄₅H₉₀NO₁₄P (900,17)
- 10 59) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-butylammonium (n = 4)
C₅₀H₁₀₀NO₁₄P (970,31)
- 15 60) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-butylammonium (n = 4)
C₅₄H₁₀₈NO₁₄P (1026,41)
- 20 61) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-butylammonium (n = 4)
C₆₂H₁₂₀NO₁₄P (1134,60)
- 25 62) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-butylammonium (n = 4)
C₅₄H₁₀₄NO₁₄P (1022,38)
- 30 63) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-hexylammonium (n = 6)
C₅₂H₁₀₄NO₁₄P (998,36)
- 64) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-hexylammonium (n = 6)
C₅₆H₁₁₂NO₁₄P (1054,47)

65) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
hexylammonium (n = 6)



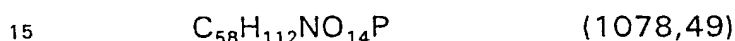
5 66) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
hexylammonium (n = 6)



67) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
10 octylammonium (n = 8)



68) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
octylammonium (n = 8)



69) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
octylammonium (n = 8)



20

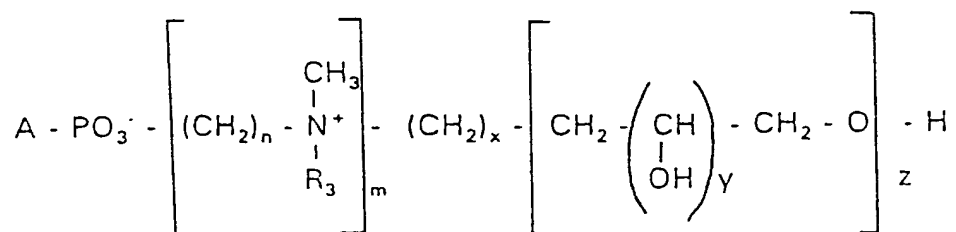
Beispiele für zweikettige Glycero-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,0-2-hydroxypropyl-3,1-O,0-2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-
alkylammonium-Verbindungen

(A = a; n = 2, 3; R₃, O₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 4)

25

Formel I

30



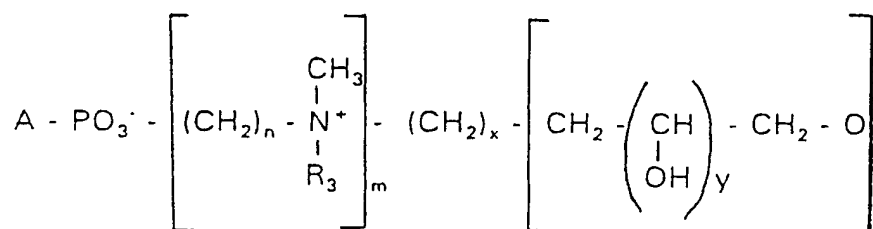
- 70) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-2-hydroxypropyl-3,1-O,0-hydroxypropyl-3,1-dihydroxypropyl)-ethylammonium ($n = 2$)
 (im weiteren Text wird N[2-hydroxypropyl-3,1-O,0-2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl] abgekürzt als N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄) angegeben.
 $C_{51}H_{102}NO_{16}P$ (1016,33)
- 71) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-ethylammonium ($n = 2$)
 $C_{55}H_{110}NO_{16}P$ (1072,44)
- 72) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-ethylammonium ($n = 2$)
 $C_{63}H_{122}NO_{16}P$ (1180,62)
- 73) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-ethylammonium ($n = 2$)
 $C_{55}H_{106}NO_{16}P$ (1068,41)
- 74) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-ethylammonium ($n = 2$)
 $C_{55}H_{108}NO_{16}P$ (1070,42)
- 75) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-ethylammonium ($n = 2$)
 $C_{49}H_{98}NO_{16}P$ (988,28)
- 76) 1-Palmitoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-ethylammonium ($n = 2$)
 $C_{47}H_{94}NO_{16}P$ (960,23)

- 77) 1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-propylammonium (n = 3)
C₅₂H₁₀₄NO₁₆P (1030,36)
- 5 78) 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-propylammonium (n = 3)
C₅₆H₁₁₂NO₁₆P (1086,47)
- 79) 1,2-Dierucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-propylammonium (n = 3)
10
- 80) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-propylammonium (n = 3)
C₅₆H₁₀₈NO₁₆P (1082,43)
15
- 81) 1-Stearoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-propylammonium (n = 3)
C₅₀H₁₀₀NO₁₆P (1002,31)
- 20 82) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-propylammonium (n = 3)
C₅₆H₁₁₀NO₁₆P (1084,45)
- 83) 1-Arachinoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-propylammonium (n = 3)
25 C₅₈H₁₁₄NO₁₆P (1112,50)
- 84) 1-Behenoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-HP₃-diHP₄)-propylammonium (n = 3)
30 C₆₀H₁₁₈NO₁₆P (1140,56)

Beispiele für zweikettige Glycerophospho-Verbindungen, die nicht am Stickstoff hydroxyliert sind

(A = a; n = 2-6; m = 1; x = 1; z = 0)

Formel I



85) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
C₄₅H₈₆NO₈P (800,15)

86) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
C₄₆H₈₈NO₈P (814,17)

87) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-pentylammonium
C₄₇H₉₀NO₈P (828,20)

88) 1,2-Dioleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-hexylammonium
C₄₈H₉₂NO₈P (842,23)

89) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
C₄₅H₈₈NO₈P (802,16)

90) 1-Stearoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
C₄₆H₉₀NO₈P (816,19)

- 91) 1-Palmitoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{37}H_{74}NO_8P$ (691,97)
- 5 92) 1-Oleoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{39}H_{76}NO_8P$ (718,00)
- 10 93) 1-Erucoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{49}H_{94}NO_8P$ (856,26)
- 15 94) 1-Erucoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
 $C_{50}H_{96}NO_8P$ (870,28)
- 20 95) 1-Erucoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-hexylammonium
 $C_{52}H_{100}NO_8P$ (898,34)
- 25 96) 1-Nervonoyl-2-lauroyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{45}H_{88}NO_8P$ (802,16)
- 97) 1-Nervonoyl-2-oleoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{51}H_{98}NO_8P$ (884,31)

2) Lösungsvermittler

Es hat sich gezeigt, dass bestimmte Substanzen aus den hier vorgestellten Verbindungen insbesondere diejenigen, welche ethanollöslich sind, 5 ausgezeichnete Lösungsvermittler für in Wasser schwerlösliche Substanzen sind. So kann man beispielsweise Taxol auf einfache Weise in eine intravenös applizierbare Form bringen. Ebenso erwiesen sich z.B. Taxoter, Cyclosporin, Cholesterin und deren Derivate, Steroide, Cortison und Analoga, Erucylphosphocholin (Auflösung der gelartigen Strukturen) als gut 10 lösbar.

Insbesondere haben sich hier Substanzen bewährt, die zwischen Phosphat und Ammonium einen Abstand von 3 C-Atomen besitzen ($n = 3$ in der allgemeinen Formel I), z.B. die Substanzen aus den Beispielen 14, 85, 111, 15 139, 144, 176. Hervorragend geeignet für diese Zwecke ist eine einfache Substanz, 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethylpropylammonium (176). Diese Substanz kann einfach in hohen Ausbeuten im Tonnenmaßstab hergestellt werden.

20 Bevorzugt handelt es sich bei den Lösungsvermittlern um einkettige Verbindungen, d.h. dass bei A = a einer von R_1 und R_2 Wasserstoff oder ein Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen darstellt.

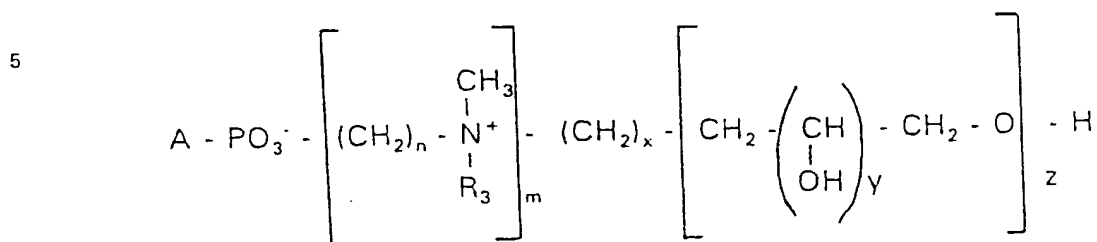
Taxol zur intravenösen Anwendung

25 Man stelle eine Lösung von 0,3 g Taxol und 1,75 g Substanz Nr. 176 in 7,95 g absolutem Ethanol her. Die Lösung wird steril filtriert und bis zur Verwendung bei 4 °C aufbewahrt.

30 Für eine intravenöse Gabe wird die Stammlösung 1:10 oder 1:100 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Beispiele für einkettige Glycero-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-alkylammonium-Verbindungen

(A = a; n = 2-6; R₃, CH₃; m = 1, x = 0, y = 1, z = 1)



- 10 98) 1-Palmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-ethylammonium (n = 2)

C₂₆H₅₄NO₉P (555,69)

- 15 99) 1-Stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-ethylammonium (n = 2)

C₂₈H₅₈NO₉P (583,74)

- 100) 1-Arachinoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-ethylammonium (n = z)

20 C₃₀H₆₂NO₉P (611,79)

- 101) 1-Behenylol-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-ethylammonium (n = 2)

C₃₂H₆₆NO₉P (639,85)

25

- 102) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-ethylammonium (n = 2)

C₃₂H₆₄NO₉P (637,83)

- 30 103) 1-Nervonoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-ethylammonium (n = 2)

C₃₄H₆₈NO₉P (665,88)

- 104) 1-O-Hexadecyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
ethylammonium (n = 2)
- 5 105) 1-O-Octadecyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
ethylammonium (n = 2)
 $C_{28}H_{60}NO_8P$ (569,76)
- 10 106) 1-O-Eicosanyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
ethylammonium (n = 2)
 $C_{30}H_{64}NO_8P$ (597,81)
- 15 107) 1-O-Behenyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
ethylammonium (n = 2)
 $C_{32}H_{68}NO_8P$ (625,86)
- 20 108) 1-Palmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
propylammonium (n = 3)
 $C_{27}H_{56}NO_9P$ (569,71)
- 25 109) 1-Stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
propylammonium (n = 3)
 $C_{29}H_{60}NO_9P$ (597,77)
- 30 110) 1-Behenoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
propylammonium (n = 3)
 $C_{33}H_{68}NO_9P$ (653,87)
- 111) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
propylammonium (n = 3)
 $C_{33}H_{66}NO_9P$ (651,86)

112) 1-Nervonoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
propylammonium (n = 3)



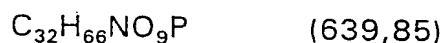
113) 1-Stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
butylammonium (n = 4)



114) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
butylammonium (n = 4)



115) 1-Stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
hexylammonium (n = 6)



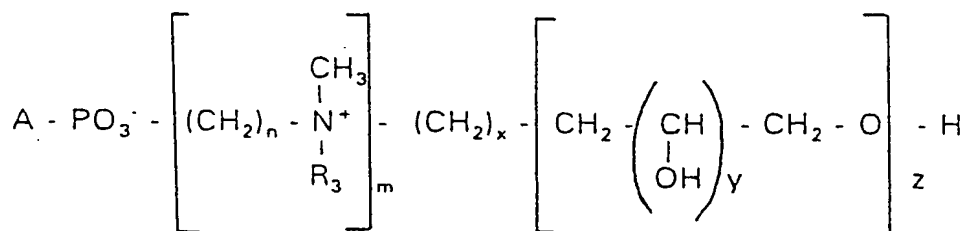
116) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(diHP)-
hexylammonium (n = 6)



Beispiele für einkettige Glycero-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,0-dihydroxypropyl)-alkylammonium-Verbindungen

(A = 0; n = 2-6; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 2)

Formel I



- 117) 1-Stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
ethylammonium (n = 2)
C₃₁H₆₄NO₁₁P (657,82)
- 5 118) 1-Arachinoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
ethylammonium (n = 2)
C₃₃H₆₈NO₁₁P (685,87)
- 10 119) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
ethylammonium (n = 2)
C₃₅H₇₀NO₁₁P (711,91)
- 15 120) 1-Nervonoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
ethylammonium (n = 2)
C₃₇H₇₄NO₁₁P (739,96)
- 20 121) 1-O-Octadecyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
ethylammonium (n = 2)
C₃₁H₆₆NO₁₀P (643,83)
- 122) 1-O-Behenyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
ethylammonium (n = 2)
C₃₅H₇₄NO_P (699,94)
- 25 123) 1-Stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
propylammonium (n = 3)
C₃₂H₆₆NO₁₁P (671,84)
- 30 124) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
propylammonium (n = 3)
C₃₆H₇₂NO₁₁P (725,94)

125) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
butylammonium (n = 4)



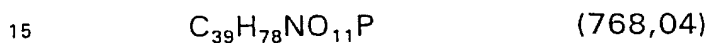
5 126) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
hexylammonium (n = 6)



10 127) 1-Nervonoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
propylammonium (n = 3)

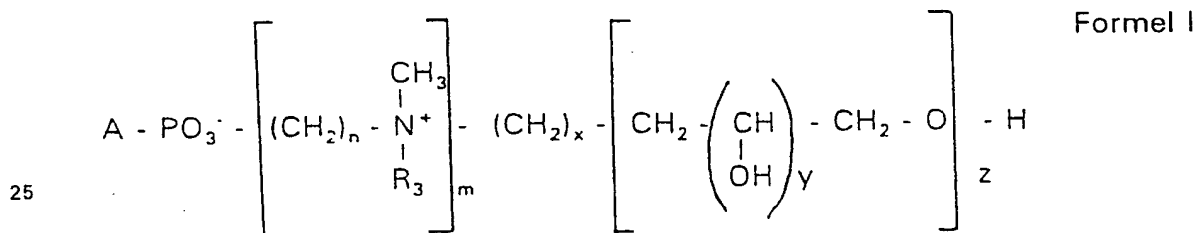


128) 1-Nervonoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
butylammonium (n = 4)



Beispiele für einkettige Glycero-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,10-O,0-2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-alkylammonium-
Verbindungen

20 (A = a; n = 2-6; R₃, CH₃; n = 1; x = 0; y = 1; z = 3)



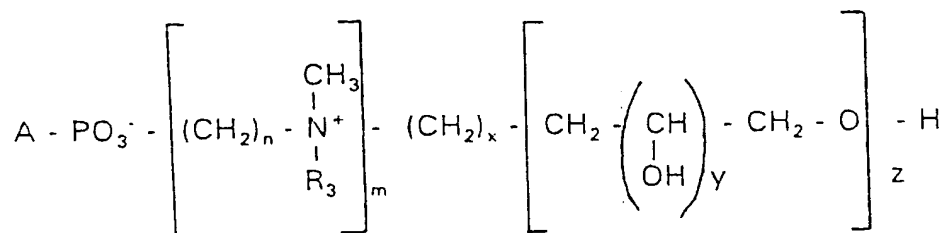
- 129) 1-Stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
ethylammonium (n = 2)
C₃₄H₇₀NO₁₃P (731,90)
- 5 130) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
ethylammonium (n = 2)
C₃₈H₇₆NO₁₃P (785,99)
- 10 131) 1-Nervonoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
ethylammonium (n = 2)
C₄₀H₈₀NO₁₃P (814,04)
- 15 132) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
propylammonium (n = 3)
C₃₉H₇₈NO₁₃P (800,01)
- 20 133) 1-Nervonoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
propylammonium (n = 3)
C₄₁H₈₂NO₁₃P (828,07)
- 134) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
butylammonium (n = 4)
C₄₀H₈₀NO₁₃P (814,04)
- 25 135) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-
hexylammonium (n = 6)
C₄₂H₈₄NO₁₃P (842,09)

Beispiele für einkettige Glycerophospho-Verbindungen, die nicht am Stickstoff hydroxyliert sind

(A = a; n = 3; R₃, CH₃; m = 1; x = 1; z = 0)

Formel I

5



10

136) 1-Palmitoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
(n = 3)

C₂₅H₅₂NO₇P (509,66)

15

137) 1-Stearoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
(n = 3)

C₂₇H₅₆NO₇P (537,71)

20

138) 1-Behenoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
(n = 3)

C₃₁H₆₄NO₇P (593,82)

25

139) 1-Erucoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
(n = 3)

C₃₁H₆₂NO₇P (591,81)

30

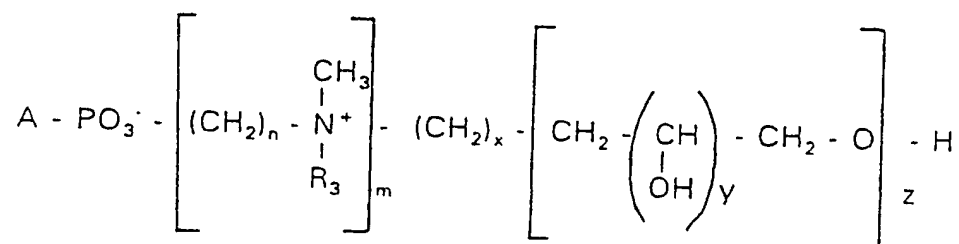
140) 1-Nervonoyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
(n = 3)

C₃₃H₆₆NO₇P (619,86)

Beispiele für ω,ω' -Alkandiol-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-alkylammonium-Verbindungen

(A = b; n = 2-4; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 1)

Formel I



141) 1-Stearoyl-ethylenglykol-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)

C₂₇H₅₆NO₈P (553,71)

142) 1-Behenoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)

C₃₂H₆₆NO₈P (623,85)

143) 1-Stearoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)

C₂₈H₅₈NO₈P (567,74)

144) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)

C₃₂H₆₄NO₈P (621,83)

145) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium (n = 3)

C₃₃H₆₆NO₈P (635,86)

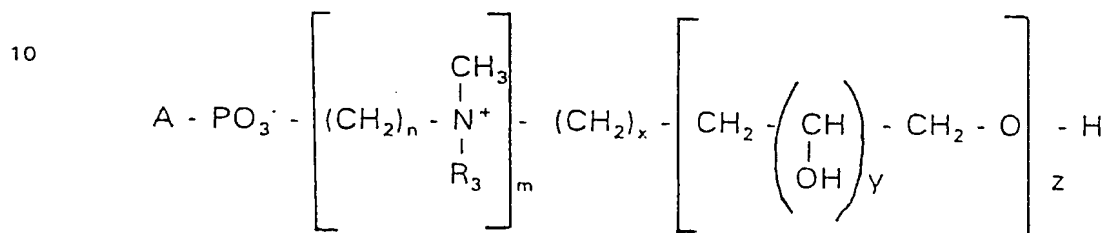
- 146) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium (n = 4)



- 5 Beispiele für Alkandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-alkylammonium-Verbindungen

(A = b; n = 2-4; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 1)

Formel I



15

- 147) 2-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium



- 20 148) 1-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium



- 25 149) 2-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium



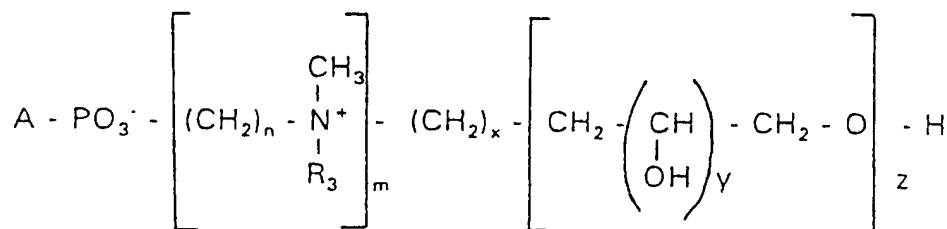
- 150) 1-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium



Beispiele für ω,ω' -Alkandiol-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl)-3,1-O,O-dihydroxypropyl)-alkylammonium-Verbindungen

(A = b; n = 2 - 4; R₃, CH₃; m = 1, x = 0; y = 1; z = 2)

Formel I



151) 1-Stearoyl-ethylenglykol-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl)-3,1-O,O-dihydroxypropyl)-ethylammonium

C₃₀H₆₂NO₁₀P (627,79)

152) 1-Behenoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl)-3,1-O,O-dihydroxypropyl)-ethylammonium

C₃₅H₇₂NO₁₀P (697,93)

153) 1-Stearoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl)-3,1-O,O-dihydroxypropyl)-ethylammonium

C₃₁H₆₄NO₁₀P (641,82)

154) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl)-3,1-O,O-dihydroxypropyl)-ethylammonium

C₃₅H₇₀NO₁₀P (695,91)

155) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl)-3,1-O,O-dihydroxypropyl)-propylammonium

C₃₆H₇₂NO₁₀P (709,94)

156) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,O-dihydroxypropyl)-butylammonium



5 157) 1-Erucoyl-butandiol-(1,4)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,O-dihydroxypropyl)-propylammonium



10 158) 1-Erucoyl-hexandiol-(1,6)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,O-dihydroxypropyl)-propylammonium



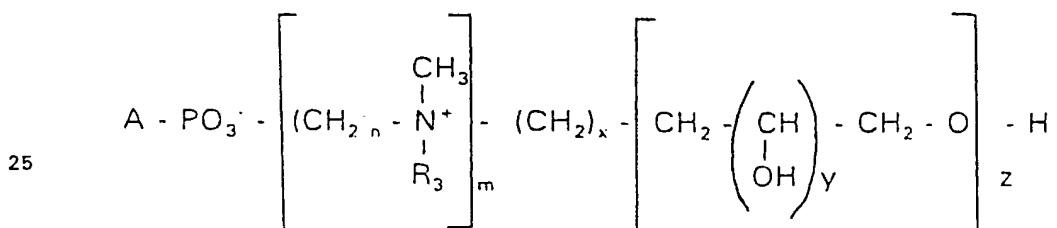
15 159) 1-Erucoyl-octandiol-(1,8)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,O-dihydroxypropyl)-propylammonium



Beispiele für Alkandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-
O,O-dihydroxypropyl)-alkylammonium-Verbindungen

20 (A = b; n = 2 - 4; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 2)

Formel I



30 160) 2-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,O-dihydroxypropyl)-ethylammonium



- 161) 1-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,0-dihydroxypropyl)-ethylammonium
(C₃₅H₇₀NO₁₀P (695,91)
- 5 162) 2-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium
C₃₆H₇₂NO₁₀P (709,94)
- 10 163) 1-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,0-dihydroxypropyl)-butylammonium
C₃₇H₇₄NO₁₀P (723,96)
- 15 164) 1-Erucoyl-butandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium
C₃₇H₇₄NO₁₀P (723,96)
- 20 165) 1-Erucoyl-hexandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium
C₃₉H₇₈NO₁₀P (752,02)
- 166) 1-Erucoyl-octandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-
3,1-O,0-dihydroxypropyl)-propylammonium
C₄₁H₈₂NO₁₀P (780,07)

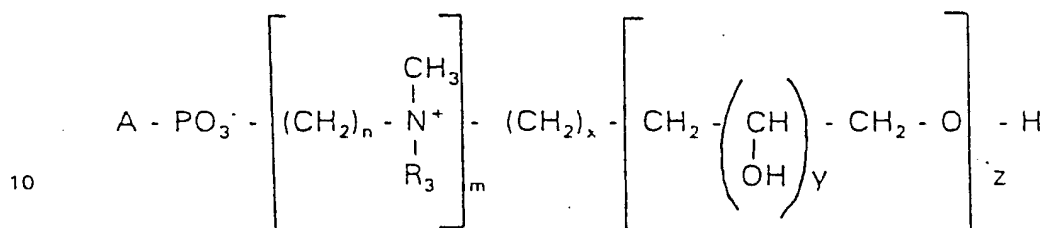
Beispiele für ω,ω' -Alkandiol-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-2-hydroxypropyl-3,1-O,0-dihydroxypropyl)-alkylammonium-Verbindungen

(Abkürzung: HP = 2-Hydroxypropyl

diHP = Dihydroxypropyl)

5 (A = b; n = 2 - 6; R, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 3)

Formel I



15 167) 1-Oleoyl-ethylenglykol-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium

C₃₄H₆₈NO₁₂P (713,88)

168) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium

20 C₃₈H₇₆NO₁₂P (769,99)

169) 1-Oleoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium

C₃₅H₇₀NO₁₂P (727,91)

25

170) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium

C₃₉H₇₈NO₁₂P (784,01)

30 171) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-butylammonium

C₄₀H₈₀NO₁₂P (798,04)

- 172) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-hexylammonium



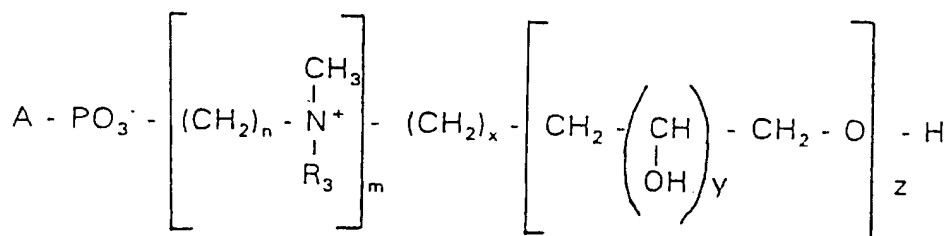
5

Beispiele für Alkandiol-phospho-Verbindungen, die nicht am Stickstoff hydroxyliert sind

(A = b; n = 2 - 6; R, CH₃; m = 1; x = 1; z = 0)

Formel I

10



15

- 173) 1-Erucoyl-ethylenglykol-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
C₃₀H₆₀NO₆P (561,78)

- 20 174) 1-Arachinoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
C₂₉H₆₉NO₆P (549,77)

- 25 175) 1-Stearoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
C₂₇H₅₆NO₆P (521,71)

- 176) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
C₃₁H₆₂NO₆P (575,81)

30

- 177) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
C₃₂H₆₄NO₆P (589,83)

178) 1-Erucoyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-pentylammonium
 $C_{33}H_{66}NO_6$ (603,86)

179) 1-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{31}H_{62}NO_6P$ (575,81)

180) 2-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{31}H_{62}NO_6P$ (575,81)

181) 1-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
 $C_{32}H_{64}NO_6P$ (589,83)

182) 1-Erucoyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-hexylammonium
 $C_{34}H_{68}NO_6P$ (617,92)

3) Wirkstoffe

In früheren Untersuchungen wurde festgestellt, dass Alkylphosphocholine nur dann antitumorale Wirksamkeit besitzen, wenn der Phosphat-Ammoniumabstand zwei C-Atome beträgt, also Phosphocholin ($n = 2$ in der allgemeinen Formel I) entspricht. Verbindungen mit dem Abstand $n > 2$ waren unwirksam. Bei diesen früheren Untersuchungen wurden die Wirkstoffe oral appliziert.

Überraschenderweise haben wir nun festgestellt, dass Erucylphospho-Verbindungen mit Phosphat-Ammoniumabständen > 2 exzellente, den Alkylphosphocholinen sogar überlegene Antitumorwirksamkeit besitzen, wenn diese Substanzen intravenös angewendet werden, wie folgender Vergleich zeigt:

Erucylphosphocholin (n = 2 in allgemeiner Formel I)

Die Substanz bildet in Wasser gelartige Strukturen und ist deshalb in höheren Konzentrationen intravenös nur schwer anwendbar.

Erucylphosphocholin besitzt im Tiermodell Methylnitrosoharnstoff-induziertes Mammakarzinom nur eine geringe Langzeitwirkung. Bereits 7 Tage nach Absetzen der Therapie wird wieder Tumorwachstum beobachtet.

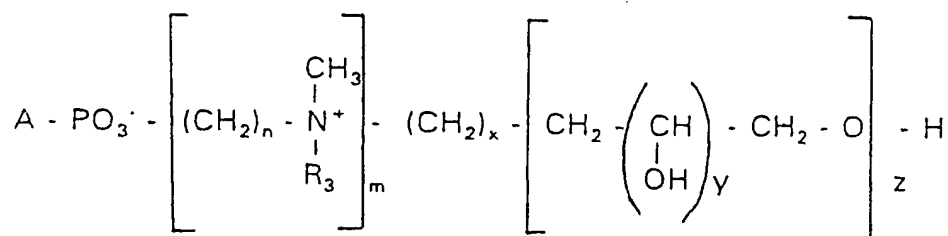
Erucyl-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium (n = 3)

Die Substanz ist in Wasser leicht löslich, bildet keine Gele und kann problemlos intravenös verabreicht werden. Sie kann deshalb auch als Lösungsvermittler Verwendung finden. Insbesondere auffällig und eindrucksvoll ist aber ihre Langzeitwirkung in obigem Tiermodell. Selbst 4 Wochen nach Absetzen der Therapie ist kein neues Tumorwachstum zu beobachten.

Beispiele für Alkyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-alkylammonium-Verbindungen

(A = c; n = 2 - 6; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 1)

Formel I

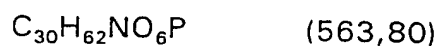


183) Hexadecyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
C₂₃H₅₀NO₆P (467,62)

184) Octadecyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
C₂₅H₅₄NO₆P (495,68)

- 185) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{29}H_{60}NO_6P$ (549,77)
- 5 186) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium
 $C_{30}H_{62}NO_6P$ (563,80)
- 187) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium
 $C_{31}H_{64}NO_6P$ (577,82)
- 10 188) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-hexylammonium
 $C_{33}H_{68}NO_6P$ (605,88)
- 189) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{25}H_{52}NO_6P$ (493,66)
- 15 190) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium
 $C_{26}H_{54}NO_6P$ (507,69)
- 191) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium
20 $C_{27}H_{56}NO_6P$ (521,21)
- 192) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{27}H_{56}NO_6P$ (521,21)
- 25 193) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium
 $C_{28}H_{58}NO_6P$ (535,74)
- 30 194) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium
 $C_{29}H_{60}NO_6P$ (549,77)

195) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-pentylammonium



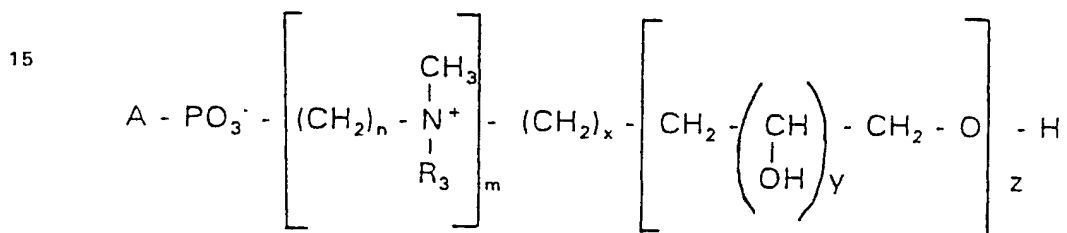
5 196) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-hexylammonium



10 Beispiele für Alkyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-1,2-dihydroxypropyl)-alkylammonium

(A = c; n = 2 - 6; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 2)

Formel I



20

197) Hexadecyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-ethylammonium



198) Octadecyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-ethylammonium



199) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-ethylammonium



30 200) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-propylammonium

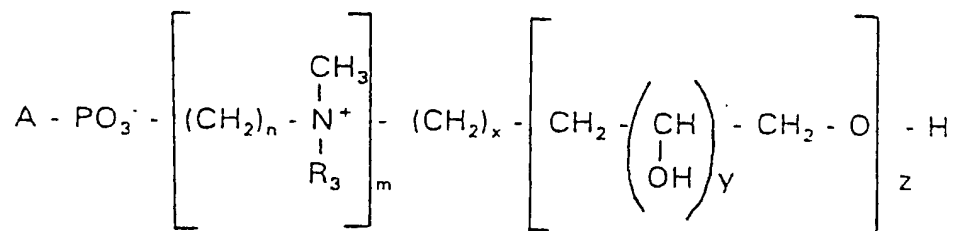


- 201) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-butylammonium
C₃₄H₇₀NO₈P (651,90)
- 202) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-hexylammonium
5 C₃₆H₇₄NO₈P (679,95)
- 203) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-ethylammonium
C₂₈H₅₈NO₈P (567,74)
- 10 204) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-propylammonium
C₂₉H₆₀NO₈P (581,77)
- 205) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-butylammonium
C₃₀H₆₂NO₈P (595,79)
- 15 206) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-ethylammonium
C₃₀H₆₂NO₈P (595,79)
- 207) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-
20 propylammonium
C₃₀H₆₄NO₈P (609,82)
- 208) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-butylammonium
C₃₂H₆₆NO₈P (623,85)
- 25

Beispiele für Alkyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(2-hydroxypropyl-3,1-O,0-hydroxypropyl-3,1-O,0-1,2-dihydroxypropyl)-alkylammonium-Verbindungen

(A = c; n = 2 - 4; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 3)

Formel I



209) Hexadecyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium
C₂₉H₆₂NO₁₀P (615,78)

210) Octadecyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium
C₃₁H₆₆NO₁₀P (643,83)

211) Oleol-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium
C₃₁H₆₄NO₁₀P (641,82)

212) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium
C₃₃H₆₈NO₁₀P (669,87)

213) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium
C₃₄H₇₀NO₁₀P (683,90)

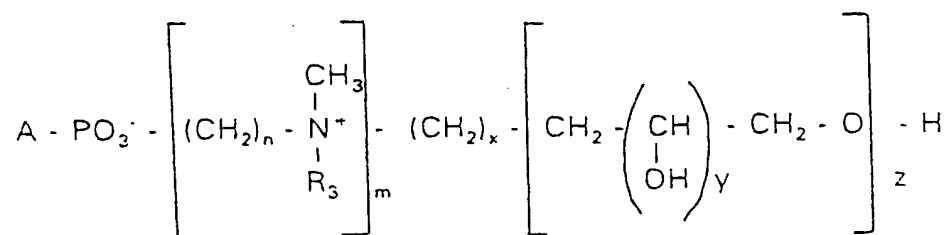
214) (Z-11)-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-butylammonium
C₃₅H₇₂NO₁₀P (697,93)

215) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-ethylammonium
 $C_{35}H_{72}NO_{10}P$ (697,93)

216) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-HP₂-diHP₃)-propylammonium
 $C_{36}H_{74}NO_{10}P$ (711,95)

Beispiele für Alkylphospho-Verbindungen, die am Stickstoff keine Dihydroxyalkylreste tragen

(A = a; n = 3-6; R₃, CH₃; m = 1, x = 1-3; z = 0)



217) Eurcyl-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{28}H_{58}NO_4P$ (503,74)

218) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-ethyl-propylammonium
 $C_{29}H_{60}NO_4P$ (517,77)

219) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-propyl-propylammonium
 $C_{30}H_{62}NO_4P$ (531,80)

220) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-allyl-propylammonium
 $C_{30}H_{60}NO_4P$ (529,78)

Rf-Werte der Substanzen 217-240 im beschriebenen System: Rf 0,30-0,40

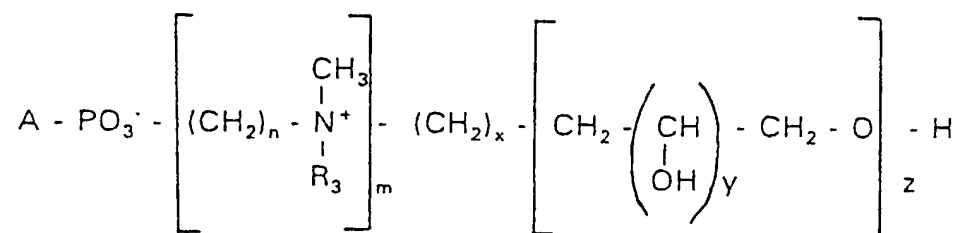
- 221) (Z)-10-Docosenyl-2-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{28}H_{58}NO_4P$ (503,74)
- 5 222) (Z)-10-Docosenyl-2-phospho-N,N-dimethyl-N-ethyl-propylammonium
 $C_{29}H_{60}NO_4P$ (517,77)
- 223) Erucyl-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
 $C_{29}H_{60}NO_4P$ (517,77)
- 10 224) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-ethyl-butylammonium
 $C_{30}H_{62}NO_4P$ (531,80)
- 225) Erucyl-phospho-N,N-dimethyl-N-propyl-butylammonium
 $C_{31}H_{64}NO_4P$ (545,82)
- 15 226) (Z)-10-Docosenyl-2-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
 $C_{29}H_{60}NO_4P$ (517,77)
- 227) (Z)-11-Eicosenyl-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
20 $C_{26}H_{54}NO_4P$ (475,69)
- 228) (Z)-11-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-ethyl-propylammonium
 $C_{27}H_{56}NO_4P$ (489,72)
- 25 229) (Z)-11-Eicosenyl-phospho-N,N-diethyl-N-methyl-propylammonium
 $C_{28}H_{58}NO_4P$ (503,74)
- 230) (Z)-11-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-propyl-propylammonium
 $C_{28}H_{58}NO_4P$ (503,74)
- 30 231) (Z)-11-Eicosenyl-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
 $C_{27}H_{56}NO_4P$ (489,72)

- 232) (Z)-11-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-ethyl-butylammonium
 $C_{28}H_{58}NO_4P$ (503,74)
- 233) (Z)-11-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-propyl-butylammonium
5 $C_{29}H_{60}NO_4P$ (517,77)
- 234) (Z)-11-Eicosenyl-phospho-N,N-dimethyl-N-alkyl-butylammonium
 $C_{29}H_{58}NO_4P$ (575,75)
- 10 235) Oleyl-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium
 $C_{24}H_{50}NO_4P$ (447,64)
- 236) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-ethyl-propylammonium
 $C_{25}H_{52}NO_4P$ (461,66)
- 15 237) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-propylen-propylammonium
 $C_{26}H_{54}NO_4P$ (475,69)
- 238) Oleyl-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium
20 $C_{25}H_{52}NO_4P$ (461,66)
- 239) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-ethyl-butylammonium
 $C_{26}H_{54}NO_4P$ (475,69)
- 25 240) Oleyl-phospho-N,N-dimethyl-N-propyl-butylammonium
 $C_{27}H_{56}NO_4P$ (489,72)

Wirkstoffe, die auf alkylierten (Ether)-Lysolecithinen aufgebaut und am Stickstoff hydroxyliert sind

(A = a; n = 2 - 4; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 1, 2)

Formel I



241) 1-O-Octadecyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)

C₂₉H₆₂NO₈P (583,78)

242) 3-O-Octadecyl-2-O-methyl-sn-glycero-1-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)

C₂₉H₆₂NO₈P (583,78)

243) 1-O-Octadecyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)

C₃₂H₆₈NO₈P (625,86)

244) 3-O-Octadecyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)

C₃₂H₆₈NO₈P (625,86)

245) 1-O-Octadecyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium (n = 3)

C₃₀H₆₄NO₈P (597,81)

- 246) 1-O-Octadecyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-butylammonium (n = 4)
 $C_{31}H_{66}NO_8P$ (611,84)
- 5 247) 1-O-Erucyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium (n = 2)
 $C_{33}H_{68}NO_8P$ (637,87)
- 10 248) 1-O-Erucyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium (n = 3)
 $C_{34}H_{70}NO_8P$ (651,90)
- 15 249) 1-O-Octadecyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-ethylammonium (n = 2)
 $C_{32}H_{68}NO_{10}P$ (657,86)
- 20 250) 1-O-Octadecyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-ethylammonium (n = 2)
 $C_{35}H_{74}NO_{10}P$ (699,94)
- 25 251) 1-O-Octadecyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-propylammonium (n = 3)
 $C_{33}H_{70}NO_{10}P$ (671,89)
- 25 252) 1-O-Octadecyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-propylammonium (n = 3)
 $C_{36}H_{76}NO_{10}P$ (713,97)
- 30 253) 1-O-Octadecyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-butylammonium (n = 4)
 $C_{37}H_{78}NO_{10}P$ (727,99)

- 254) 1-O-Erucyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N-dimethyl-N-(HP₁-diHP₂)-butylammonium (n = 4)



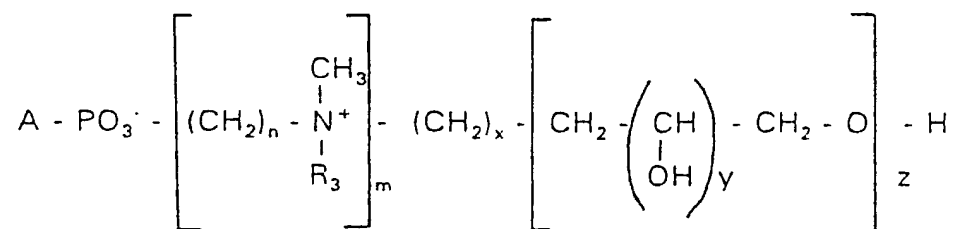
5

Wirkstoffe, die auf alkylierten (Ether)-Lysolecithinen aufgebaut sind und am Stickstoff nicht hydroxyliert sind

(A = a; n = 3, 4; R₃, CH₃; m = 1; x = 1; z = 0)

Formel I

10



15

- 255) 1-O-Erucyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium (n = 3)



20

- 256) 1-O-Erucyl-3-O-methyl-sn-glycero-2-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium (n = 3)



- 257) 1-O-(Z)-11-Eicosenyl-2-O-methyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium (n = 3)



- 258) 1-O-(Z)-11-Eicosenyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium (n = 3)



30

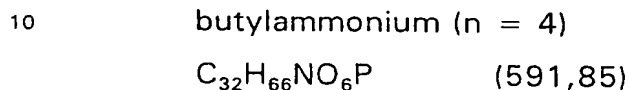
259) 1-O-Oleyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium (n = 3)



5 260) 1-O-(Z)-11-Eicosenyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-butylammonium (n = 4)



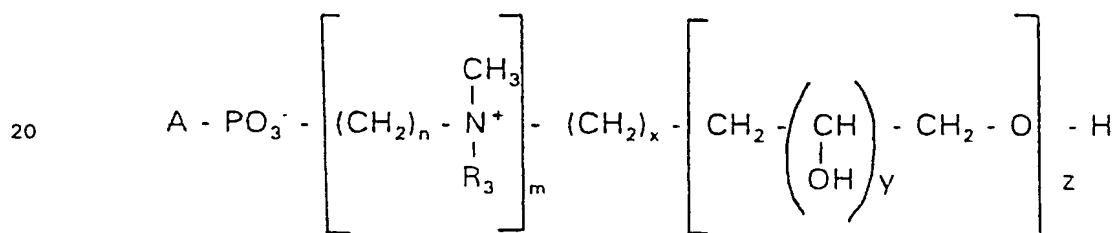
261) 1-O-Oleyl-2-O-tert.butyl-sn-glycero-3-phospho-N,N,N-trimethyl-butylammonium (n = 4)



Wirkstoffe, die auf Alkandiolphospho-Verbindungen aufgebaut und am Stickstoff hydroxyliert sind

(A = b; n = 2, 3; R₃, CH₃; m = 1; x = 0; y = 1; z = 1)

Formel I



262) 1-O-Erucyl-ethylenglykol-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium



263) 1-O-Erucyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium



- 264) 1-O-Erucyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{32}H_{66}NO_7P$ (607,85)
- 5 265) 2-O-Erucyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{32}H_{66}NO_7P$ (607,85)
- 10 266) 1-O-(Z)-11-Eicosenyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{30}H_{62}NO_7P$ (579,49)
- 15 267) 2-O-(Z)-11-Eicosenyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{30}H_{62}NO_7P$ (579,49)
- 20 268) 1-O-Oleyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{28}H_{58}NO_7P$ (551,74)
- 269) 2-O-Oleyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{28}H_{58}NO_7P$ (551,74)
- 25 270) 2-O-Octadecyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-ethylammonium
 $C_{28}H_{60}NO_7P$ (553,76)
- 30 271) 1-O-Octadecyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium
 $C_{29}H_{62}NO_7P$ (626,24)

272) 2-O-Octadecyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N-dimethyl-N-dihydroxypropyl-propylammonium



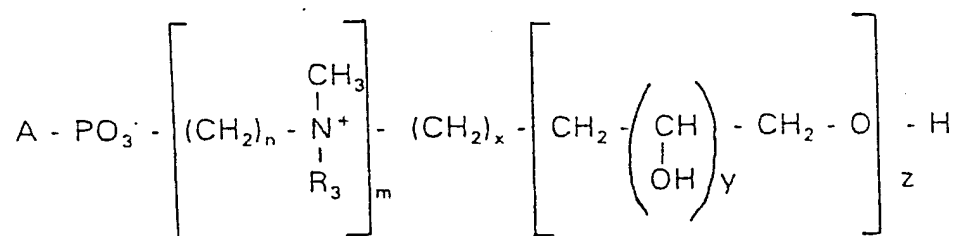
5

Wirkstoffe, die auf Alkandiolphospho-Verbindungen aufgebaut und am Stickstoff nicht hydroxyliert sind

(A = b; n = 3; R₃, CH₃; m = 1; x = 1; z = 0)

Formel I

10



15

273) 1-O-Erucyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium



20

274) 1-O-Erucyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium



25 275) 1-O-(Z)-11-Eicosenyl-propandiol-(1,3)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium



276) 1-O-Oleyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium



30

277) 2-O-Oleyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium

$C_{27}H_{56}NO_5P$ (505,72)

278) 1-O-Octadecyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-propylammonium

5 $C_{27}H_{58}NO_5P$ (507,73)

279) 2-O-Octadecyl-propandiol-(1,2)-phospho-N,N,N-trimethyl-propylammonium

$C_{27}H_{58}NO_5P$ (507,73)

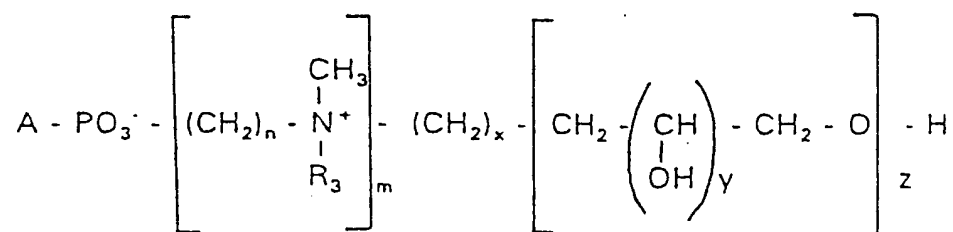
10

Patentansprüche

1. Verbindung der allgemeinen Formel (I)

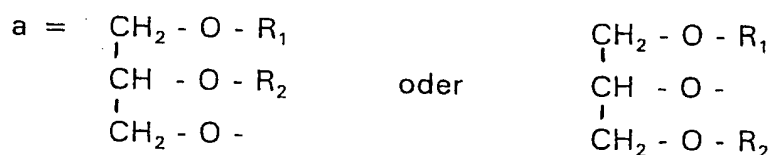
5

10



worin A

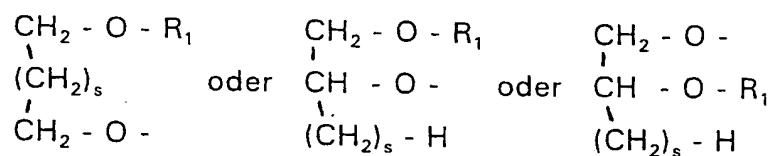
15



oder

b =

20



25

ist, wobei R_1 und R_2 unabhängig voneinander Wasserstoff, einen gesättigten oder ungesättigten Acyl- oder Alkylrest bedeuten, der gegebenenfalls verzweigt oder/und substituiert sein kann, und die Summe der Kohlenstoffatome in Acyl und Alkyl 16 bis 44 C-Atome beträgt,

s eine ganze Zahl von 0 bis 8 darstellt,

30

c = ein Rest eines primären oder sekundären Alkohols der Formel RO- ist, wobei R einen gesättigten oder ungesättigten Alkylrest

vorwiegend mit cis-Doppelbindung, von 12 bis 30 Kohlenstoffatomen bedeutet,

n eine ganze Zahl von 2 bis 8 darstellt,

R_3

5 a = 1,2-Dihydroxypropyl sein kann oder

b = Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen sein kann, wenn $z > 0$ ist oder

c = Alkyl mit 1 bis 3 C-Atomen sein kann, wenn $n \neq 2$ und $z = 0$ ist,

m = 1 oder 2 ist,

10 x = eine ganze Zahl von 0 bis 8 darstellt,

y = 1 für $z = 1$ bis 5 ist oder

= 1 bis 4 ist für $z = 1$

z = eine ganze Zahl von 0 bis 5 darstellt.

15 2. Verbindung nach Anspruch 1 mit
m = 1.

3. Verbindung nach Anspruch 2 mit
m = 1

20 x = 0

y = 1

z = 1.

4. Verbindung nach Anspruch 2 mit

25 m = 1

x = 0

y = 1

z = 2.

30 5. Verbindung nach Anspruch 2 mit

m = 1

x = 0

$$y = 1$$

$$z = 3.$$

5 6. Verbindung nach Anspruch 2 mit

$$m = 1$$

$$x = 0$$

$$y = 1$$

$$z = 4.$$

10 7. Verbindung nach Anspruch 2 mit

$$m = 1$$

$$x = 1 - 3$$

$$z = 0.$$

15 8. Verbindung nach Anspruch 7 mit

$$m = 1$$

$$x = 1$$

$$z = 0.$$

20 9. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche mit

$$n = 2 - 6.$$

10. Verbindung nach Anspruch 9 mit

$$n = 2 - 4.$$

25

11. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R_3
einen CH_3 -Rest darstellt.

30

12. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß A eine Gruppe der Formel a darstellt.

13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß A eine Gruppe der Formel a darstellt und einer von R_1 und R_2 H
oder eine Alkylkette mit 1 - 3 C-Atomen ist.
- 5
14. Verbindung nach einem der vorhergehenden Ansprüche,
dadurch gekennzeichnet,
daß A eine Gruppe der Formel a darstellt und
 $n = 3 - 6$.
- 10
15. Verbindung nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet,
daß
 $n = 3$.
- 15
16. Verbindung nach Anspruch 14,
dadurch gekennzeichnet,
daß
 $n = 4$.
- 20
17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß A eine Gruppe der Formel b darstellt.
- 25
18. Verbindung nach Anspruch 14 oder 15,
dadurch gekennzeichnet,
daß
 $n = 2$.
- 30

19. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß
 $n = 3$.
- 5
20. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß
 $n = 4$.
- 10
21. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 11,
dadurch gekennzeichnet,
daß A eine Gruppe der Formel c darstellt.
- 15
22. Verbindung nach Anspruch 21,
dadurch gekennzeichnet,
daß
 $n = 3$.
- 20
23. Liposome, die Phospholipide oder/und Alkylphospholipide,
gegebenenfalls Cholesterin und 1 bis 50 Mol-% einer Verbindung der
allgemeinen Formel (I) von Anspruch 1 oder deren Salze enthalten,
wobei das Cholesterin, die Phospholipide, die Alkylphospholipide und
die Verbindung der Formel (I) zusammen 100 Mol-% ergeben.
- 25
24. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) von
Anspruch 1 als Gentransportvehikel.
25. Verwendung einer Verbindung der allgemeinen Formel (I) von
Anspruch 1 als Lösungsmittel für wasserunlösliche Wirkstoffe.
- 30

26. Verwendung nach Anspruch 25,
dadurch gekennzeichnet,
dass R¹ einen Erucasäurerest darstellt.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/05252

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07F9/10 C07F9/09 A61K9/127 C12N15/88

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07F A61K C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 002 202 A (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.) 13 June 1979 see the whole document ---	1-26
X	DD 240 020 A (KARL-MARX UNIVERSITÄT LEIPZIG) 15 October 1986 see example 5 ---	1-22
A	MARUYAMA K ET AL: "PHOSPHATIDYL POLYGLYCEROLS PROLONG LIPOSOME CIRCULATION IN VIVO" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACOGNOSY, vol. 111, 1994, pages 103-107, XP000672277 --- -/--	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1998

Date of mailing of the international search report

08/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Beslier, L

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No

PCT/EP 98/05252

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ALLEN T M: "STEALTH LIPOSOMES: FIVE YEARS ON" JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH, vol. 2, no. 3, 1 January 1992, pages 289-305, XP000303894 ---	1-26
P,X	WO 97 30058 A (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.) 21 August 1997 cited in the application see claims 1-48 -----	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/05252

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 2202	A	13-06-1979	DE 2752553 A 31-05-1979
			AT 369382 B 27-12-1982
			AT 807678 A 15-05-1982
			DK 518578 A 25-05-1979
			JP 1473163 C 27-12-1988
			JP 54084530 A 05-07-1979
			JP 63023197 B 16-05-1988
			US 4749805 A 07-06-1988
			US 4837340 A 06-06-1989
DD 240020	A	15-10-1986	NONE
WO 9730058	A	21-08-1997	DE 19622224 A 21-08-1997
			AU 1791297 A 02-09-1997

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05252

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07F9/10 C07F9/09 A61K9/127 C12N15/88

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07F A61K C12N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 002 202 A (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.) 13. Juni 1979 siehe das ganze Dokument ---	1-26
X	DD 240 020 A (KARL-MARX UNIVERSITÄT LEIPZIG) 15. Oktober 1986 siehe Beispiel 5 ---	1-22
A	MARUYAMA K ET AL: "PHOSPHATIDYL POLYGLYCEROLS PROLONG LIPOSOME CIRCULATION IN VIVO" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACOGNOSY, Bd. 111, 1994, Seiten 103-107, XP000672277 --- -/--	1-26



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

26. November 1998

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

08/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Beslier, L

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05252

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	ALLEN T M: "STEALTH LIPOSOMES: FIVE YEARS ON" JOURNAL OF LIPOSOME RESEARCH, Bd. 2, Nr. 3, 1. Januar 1992, Seiten 289-305, XP000303894 ---	1-26
P,X	WO 97 30058 A (MAX-PLANCK-GESELLSCHAFT ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTEN E.V.) 21. August 1997 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1-48 -----	1-26

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/05252

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP 2202 A	13-06-1979	DE 2752553 A	31-05-1979
		AT 369382 B	27-12-1982
		AT 807678 A	15-05-1982
		DK 518578 A	25-05-1979
		JP 1473163 C	27-12-1988
		JP 54084530 A	05-07-1979
		JP 63023197 B	16-05-1988
		US 4749805 A	07-06-1988
		US 4837340 A	06-06-1989
DD 240020 A	15-10-1986	KEINE	
WO 9730058 A	21-08-1997	DE 19622224 A	21-08-1997
		AU 1791297 A	02-09-1997

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ **BLACK BORDERS**

☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**

☐ **FADED TEXT OR DRAWING**

☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**

☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**

☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**

☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**

☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**

☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**

☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)